Quinta Edición

Psicofarmacología Esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas





Psicofarmacología esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas

Quinta edición

Desde 1996, estudiantes y profesionales de la salud me mai de todo el mundo han recurrido a la Pacojarmacología escucial de Storil como la fuente de información más legible sobre los fundamentos de la psicolarmacología, la enfermedad y los mecanismos de los fármacos. 25 años después, la quinta edición de este bestseller da continuidad al orgulloso legado del Dr. Stohl.

La quinta edición del libro de texto esencial de psicofarmacología del Dr. Stabl, establecido desde hace tiempo como la fuente preeminente en su campo, ya está aqui. Con su uso de iconos y figurar que forman el "lenguaje visuar" unico del Dr. Stabl, esta obra es la fuente de información más legible sobre los mecanismos de las enfermedades y los fármacos para todos los estudiantes y profesionales de la salud mental que buscan comprender y utilizar la terapéutica actual, y anticipar el futuro de nuevos medicamentos.

Todos los aspectos del libro han sido actualizados, con la claridad explicativa que sólo el Dr. Stabl puede aportar. La nueva edición incluye más de 500 figuras nuevas o actualizadas, un esquensa de color intuitivo. 14 nuevos usos para farmacos antiguos y 18 farmacos totalmente anevos; se incluye también la psicosis de la enfermedad de Parkinson, los sintomas conductuales de la demencia y las características mixtas en los episodios depresivos mayores, así como información ampliada sobre los usos médicos del cannabís y la psicoterapía asistida por alucinógenos.



La oportunidad de revisar y comentar la 5º edición de la Psicofarmacologia Esencial de Stald es un verdadem placer. La profundidad y comprensión de esta edición se plasma como una visión fresca de todo lo que querciamos saber en el area de la psicoformacologia, incluyendo la integración de la información de neurociencia básico y clínica. La claridad como herramiento de enseñanza para cualquier cavel de educación y sofisticación es notable, al igual que la facilidad para leer y disfrutar del conjunto único de figuras y tablas. El libro representa un punto de inflexión con respecto a la oferta habitual que se nos efrece a la horade profundizar en los misterios de nuestro cuerpo. En resumen, esta 5º edición no es una simple reclaboración de las ediciones anteriores, sino una visión totalmente moeya. Representa un modelo para la forma en que debertamos cubrar otras areas de la neurociencia.

> Ellen Frank, PhD, Profesora Emérita Distinguida de Psiquiatria, Universidad de Pitisburgh Escuela de Mediciaa de Pitisburgh

¿Se puede mejorar un libro de texto clásico de psicofarmacología? Sí. Actualizada, rediseñada y con ilustraciones mejoradas, esta 5º edición del texto "imprescindible" de Stephen Stahl es enhaustivo, legible y está maravillosamente presentada.

Profesor David Castle, MD, FRANZCP, FRCPsych, Director científico, Centro de intervenciones complejas, Centro de adicciones y salad mental, Toronto, Canadà; y Profesor, Universidad de Toronto

Esta nueva edición de un libro de texto ya clásico es magnifica. A diferencia de la mayoría de los otros volúmenes sobre psicofarmacología, está organizado es torno a los mecanismos biológicos, y utiliza ese morco para revisar las últimas investigaciones. Otra característica única es el uso de flastraciones sorprendentemente fáciles de leer, que arrajan las sobre muchos vías que, de otro modo, serían dificiles de entender para los no especialistas.

Dr. Joel Paris, profesor emérito de psiquiatria de la Universidad McGill y autor de "Nature and Nurture in Mental Disordera: A Gene-Egytronment Model".

Aunque los efectos de los fármacos en la mente, a través del cerebro, han preocupado a los seres humanos desde los albores de la historia, la disciplina científica de la psicofarmacología no se ha desarrollado hasta los tiempos modernos. Desde sus inicios, la psicofarmacología siempre se ha beneficiado de un ciclo virtuoso en el que la ciencia informa a la práctica clínica y las cuestiones clínicas impuisan a la ciencia. Esto es lo que ahora suele denominarse "Mediciasa traslacional", un enfoque que stempre ha sido fundamental para la Psicofarmacología. Aunque este enfoque es admirable, conlleva desafios para los estudiantes, científicos y clínicos que desean aprender

o mantenerse al din con una base de conocunicatos tandiversa, rica y en rápida evoluçión. Psicularmacología: esencial sotisface admirablemente estas necesidades para todos los que desenn aprender o desarrollar sushabilidades y connelmientos subre psicoformacología. Escrito per el Dr. Stahl, clinico, cientifico y profesor consumado, el libro abanca todos los campos relevantes. de la pricolarmacologia de una manera experta y accesible. Lus ediciones anteriores han establecido la Psicofarmacologia esencial conto un texto instruductorio y de referencia vital para los estudiantes y los profesionales de la esicularmacología, así como para todos los científicos con curiosidad acerca del tema. Las ediciones anteriores han establecido a Psicoformacologia escucial como un texto introductorio y de referencia vital para los estudiantes y los profesionales de la psicofarmacologia, así como para tudos los científicos con atterés en el campo, La última edición sigue admirablemente a las anteriores y será sin duda un recurso vital para todos los estudiosos de esta fascinante disciplina

Profesor Allan Young, Catedrático de Trastornos del humor, Director del Centro de trastornos afectivos, Departamento de medicina psicológica, Instituto de psiquiatria, psicológia y neurociencia King's College Londres

Este libro es imprescindible para cualquiera que quiera sumergirse en los paicotrópicos y obtenes un conocimiento puntero en una plataforma clara, elegante y accesible.

El profesor Stahl ha conseguido ofrecer conceptos sencillos, pero precisos y vanguardistas, utilizando gráficos y diseños creativos e innovadores. En este sentido, presenta el maridaje perfecto de los conocimientos de la neurociencia con una accesibilidad excepcional.

Encentré este libro sonsamente útil para los clínicos nvezados, así como para los colegas que se inician en la práctica de la psiquiatria, y lo recomiendo como un complemento esencial para todos los profesionales de la salud mental, así como para los médicos generales con interés en la psiquiatria.

Profesor Joseph Zohar, Director de psiquiatria y de la Clínica de ansiedad y obsesión compulsiva en el Ceotro médico Sheba, Tel HaShomer, Israel y Profesor de psiquiatria en la Universidad de Tel Aviv, Israel

La Psicofarmacología Esencial de Stahl es, sin duda, el principal libro de texto sobre las bases neurocientíficas de la psicofarmacología. Abarca la neurociencia relevante para entender los psicofármacos y la integra con la farmacología de los principales fármacos utilizados en la práctica. Esta 5º edición está ampliamente revisado y actualizada para incorporar los últimos avances en neurociencia relevantes para la psicofarmacología. El Dr. Stahl ha destilado los últimos avances en neurociencia

para removar completamente esta edición. El talento del De Stabl consiste en hacer que las ideas complejas sean faciles de entender. No es una hazaña pequeña. La hace con explicaciones concisas, diagramas claros y analogías tensarcables. Mi favorita es la de los "Fab Fisur" de la cognición, pero tendra que leer el libro para descubrir para saber donde los "Beatles" suben al escenario. Hay muchos libres de texto en este campo, pero este destaca pos la claridad de la explicación y la neurociencia de vanguardia. Haciendo honor a sa nombre, es una lectura esencial para priquiatras, médicos de atención primaria, estudiantes y otros profesionales que tratan a pacientes con enfermedades mentales. También será útil para los extudiantes en prácticas y los neurocientíficos. En resumen, jel Dr. Stabl ba mielto a lograrlo!

Profesor Oliver Howes, MRCPsych, PhD. DM, Profesor de Psiquintela Molecular, King's College e Imperial College de Londres

La Priorfer macologia Esencial de Stahl hace gala de su nombre como lectura "esencial" para generaciones de psiquiatras y otros profesionales involucrados en la prescripción de medicación psicotrópica a distintos niveles. Su sello distintivo ha sido siempre su accesibilidad, manteniendo al misipo tiempo una profundidad que sigue proporcionando información novedosa y relevante para los clínicos experimentados. La edición actual es aún más notable que sus predecesoras por su capacidad de proporcionar información útil y, de hecho, esencial para los distintos naveles de experiencia. Es notable que algo ton legible y accesible a un nivel muy básico pueda seguir siendo increiblemente informativo incluso para los pateofarmacologos más experimentados. Los diagramas totalmente revisados son como siempre informativos, comprensibles e incluso entretenidos. Esta edición ha logrado algo que yo creia imposible al mejorar significativamente las ediciones anteriores y al producer un material que et sún más legible e informativo para. aquellos con una amplia gama de experiencia.

Richard J. Porter, Profesor de psiquiairía, jefe del departamento de medicina psicológica y Director de la unidad de investigación clinica de salud mental, Universidad de Otago

Psicoformacología esencial de Stahl, 5º edución, es realmente el libro de texto de referencia sobre la farmacología de las austancias paicotrópicas. En exhaustivo pero emp legible tanto para los estudiantes como para los profesionales. El Dr. Stahl no sólo es un excelente científico, sino también un magnifico educador, que proporciona un profundo conocimiento tanto de los estados de enfermedad como de los mecanismos de los fármacos. Su combinación única de material visual y verbal hace que incluso los temas más complejos sean accesibles. Esta 5º edición ha sido ampliamente revisuda

con cientos de figuras unevas o revisadas, información subre 18 auevos medicamentos y docenas de otras adiciones o cumbios. Psicofarmacología esencial de Stabi segura siendo el único libro de texto de farmacología que recomiendo a mis alumnos.

Dr. Richard C. Shelton, Profesor Charles Byron, Irlanda, Director del centro de depresión y suicidio de la UAB, Departamento de psiquiatria y neurología de la conducta. Director de investigación, Campus médico regional de Funtsville de la UAB. Facultad de medicino, Universidad de Alabama en Birmingham

La Pricoformidorlogio escucial de Simil es un clasaco en el campo, que es único al proporcionar no sólo um excelente instrucción sobre los mecanismos de acción de los fármacos mediante el uso de iconos atractivos e imporadores, sino también un sentido de la experiencia clínica real de la aduptación de las opciones tempénticas de los fármacos a los perfiles de los santomas psiguiátricos.

Trevor W. Robbins, Profesor de Neurociencia Cognitiva, Universidad de Cambridge

La "Psicularisticología esencial" de Steve Stahl es un clásico, utilizado por clínicos, estudiantes e investigadores de todo el mindo. Para los clínicos es práctico, para los estudiantes es claro y para los investigadores es innivador. Stahl es un clínico experimentado, y su texto está repleto de perlas útiles. Stahl es un experto en los principios de la educación médica; éstos informan el texto y las figuras, y contribuyen a su extraordinario impacto. Por último, Stahl es un investigador creativo, y su planteamiento sobre los medicamentos priquidiricos proporciona un enfoque innovador. La 5º edición de la obra es oportuna, dado el trabajo en curso en este campo, y se ha actualizado a fondo para redejar los mances más recientes.

Dan Stein, profesor y director del Departamento de psiquiatria y salud mental de la Universidad de Ciudad del Cabo

Psicoformacologio esencial de Stahl, 5º edición, es una obra maestra de impecable erudición y del arte de la educación. La firma del Dr. Stahl es la tremenda extensión de conocimientos de este libro que proporciona no sólo la elencia sino tombién la claridad en la comprensión de conceptos complejos de la psicoformacología psiquiátrica. El Dr. Stahl ha demostrado una vez suás que es un "educador popular".

Roger S. McIntyre, MD. FRCPC. Profesor de paiquintria y farmacologia, Universidad de Tosonto, Canadá Jefe de la unidad de psicofarmacologia de los trastoreses del humor y presidente y director ejecutivo de la Brain and Cognition Discovery Foundation (BCDF), Toronto, Canadá Desde su concepción, Psicofarmacología esencial de Stabl ha sido un versladero tesoro para quienes aprenden y enseñan psicolarmacología y la neurociencia de los trastocnos mentales, y como clínico y profesor de medicina he utilizado y recomendado efusivamente cada una de las cuatro ediciones anteriores. Sin embargo, esta nueva 5º edición es la mejor en mi opinión, y vuelve p elevar el listón de los libros de texto en este campo. Se ha cevisado exhaustivamente y se ha actualizado por completo sin una gran ampliación del número de paginas, y comprende exhaustivamente la materia a la vez que conserva la claridad y la soltura didactica por las que es reconocido. Me complace ver que con esta edición se ha pasado a una nomeoclatura basada en la neurociencia y que se han añadido muchos fármacos nuevos. Uno de los puntos fuertes de este libro de texto ha sido siempre su atractivo para lua estudiantes visuales, así como para los que se basan en el texto, gracias a su gran cantidad de figuras y leyendas. Estas se han actualizado de forma impresionante con un nuevo esquema de colores y muchas figuras nuevas, de modo que el libro no sólo es exhaustivo y está al día, sino que también es un verdadero placer leerlo y aprender de él.

Peter S. Tubut, MD, FRCPsych, Psiquittra consultor y Profesor senior honorario, Greater Maschester Mental Health NHS Foundation Trust y Universidad de Maschester La verdad es que este libro tiene un secreto: es obviamente un libro de formacología, pero esconde una segunda obra, un libro de parcopatología basado en la neurociencia.

Remantándose desde los receptores a las dimensiones psicopatológicas de los trastornos. Stahl tiene su estilo propio, empezando por el uso del "incipit" aqui deja claro la que nas va a explicar, y dúnde tenemos que centrar la atención. (Concentración! A continuación, Steve Stahl ofrece una imagen del proceso concreto, esta vez animado en secuencias para flustrar concretamente la materia de psicofarmacología. Al final, para asegurarse de que realmente se ban capiado los conceptos, lo repite todo en un práctico resumen, muy útil para consolidar los conocimientos.

Stefano Pallanti, MD, PhD, Profesor de psiquiatria y neurociencias, Director del Instituto de neurociencias -Florencia (IT)

Psicofarmacología esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas

Stephen M. Stahl

Universidad de California en Riverside y San Diogo, Reservide y San Diogo, California

Asistente editorial

Meghan M. Grady

llustraciones

Nancy Muntner



No hemos esculinado esfuerzos a la funa de preparar este libro en aras de obreret la tenamanton na cenerta y actualizada, aconde con los estándares y la práctica aceptados en el momento de la publicación Anaque atre caso himeras de casos estos so caso el caso caler, a mon presentado por la la caso da de los sujetos inspirados. En todo caso, el muor, los estacres y lo casa editorial no puede caseguras que sa informazion oqui presentada este totalmente libro de error, mucho menos temendo co cuenta que los estandars en muor están continuamente carrolinado por la invente e ción y la reputación. Por lo tenam los autores, editores y la casa editor al declinan tada responsabilidad por danos directos o indirectos continuados del nao de la saformación contenida en este libro, se reconsienda en arculamente a limito tores que por sien special atención a la información contenida en este libro, se reconsienda en arculamente a limito tores que por sien special atención a la información propor, conada por las fabricar as de cualquier farancio o equipo que pleniem utilitar.

CAMBRIDGE UNIVERSETY PRESS

University Printing House, Cambridge Cli2 8BS, United Kingdom.

Cambridge University Press is part of the University of Cambridge.

Tudo origonal. Stable Emercial Prochopharmocology. Neuroscientific Boso and Prochocal Applications/Stephen M. Stable editorial assistant, Meghan M. Grudy, with Illustrations by Nancy Muntmer. - Fifth edition.

© Stephen M. Stahl 1996, 2000, 2008, 2013, 2021

Il sia publicarsim tiene copyreght. Está sujeta a licencia y no se paiede republicar mugana parse de la obra aln el permisa escrito de Cambridge University Press.

Quanta edición publicada en inglés por Cambridge University Press na 2021.

Traducción: Actadio Garcia de Leim geostivis das comos

Revisión científica: Mario Muneno Fernández Anu Beléu Sant Marlos Shishir Baliyan José Manuel Fernández Garcia

Edickin reputation de



Gropo Aula Médica, S. I.,
Sede Central Madrid
E.Giandia, I., 20007 Mindred
Delegation y alumach
C/Rio Jarama, LSZ, Nare 3-06, 45047 Tokulo
antamedica@aulamedica.cs
serve minered Le
11018, 978, 84, 1005-408-1
Depósito legal. Mi-2043-2023

Copyright 2025 edución riquitola de CRUPO AULA MEDICA, N. L. Tudos los derectus reversados Impresa en España

Índice

Protogo a la quinta edición la Información sobre CME xiu

- 1 Neurotransmisión química 1
- 2 Transportadores, receptores y enzimas como objetivos de la acción de los psicofármacos 29
- 3 Canales iónicos como objetivos de la acción de los psicofármacos 51
- 4 Psicosis, esquizofrenia y las redes de neurotransmisión de dopamina, serotonina y glutamato 77
- 5 Actuación sobre los receptores de dopamina y serotonina como objetivo en psicosis, humor y más: los denominados "antipsicóticos" 159
- 6 Trastomos del humor y las redes de neurotransmisión de noradrenalina y ácido y-aminobutírico (GABA) 244
- Tratemientos para los trastomos del humor: los denominados "antidepresivos" y "estabilizadores del humor" 283

- 8 Ansiedad, trauma y su tratamiento 359
- 9 Dolor crónico y su tratamiento 379
- 10 Trastornos del sueño y de la vigilia y su tratamiento: redes de neurotransmisión de histamina y orexina 401
- 11 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su tratamiento 449
- 12 Demencia: causas, tratamientos sintomáticos y la red de neurotransmisión de acetilcolina 486
- 13 Impulsividad, compulsividad y adicción 538

Lecturas recomendadas y bibliografia seleccioneda 579 Indice terminológico 615

		2

cologo a la quinta edicion



NOVEDADES DE LA QUINTA EDICIÓN

En esta quinta edición de la Parcofernaciología exencial de Staht el rectur apreciará que todas as figuras del libro nan sido revisadas, mejoradas y actualizadas con mievos colores, sombreados y contornos. Aprox. madamente la mutad de las figuras son completamente encevas. El numero de capitulos ha disminuado en con, con la inclusión de los estabilizadores del humor en los tratamientos para los trastornos del humor; el texto en si y el número total de figuras y tablas son aproximadamente los mismos en longitud y mismoro, punque todos los capatulm han sido ecutados, la mayoría de ellos ampliamente; a continuación se detallan los combios. El número de referencias se ha duplicado.

En conjusto, se presentan nuevos utos e indicaciones de 14 fármacos y se introducen y analizan 18 fármacos totalmente nuevos

Los aspectos más destacados de lo que se ha añadido o cambiado desde sa cuaria edición incluyen:

- Nueva cobertura del ARN de interferencia (ARNi) en los capítulos de neurociencia basica
- Reestructuración de todos los capítulos para rellejar la nomenciatura basada en la neurocionoia, es decir, los farmacos nombrados por su mecanismo de acción y no por su uso
- Así, los fármacos para la depresión no son.
 "antidepresivos" sino "inhibidores de la recaptación de monoaminas con acción antidepresiva"; los fármicos para la psicosis no son "antipsicóticos" sino "antagonistas de la serotonina/dopainina con acción antipsicótica", etc.
- El capítulo de psicosis tiene:
 - nueva información sobre las vias doparminergicas directas e indirectas del estriado
 - nueva información sobre las anti-as traza, los receptores y la farmacología
 - revisión de la teoria clásica de la doparrona en la pidentis
 - dos mievas teorias de a paicosis (serotonins y giutamato)
 - cobertura de la psicosis relacionada con la demencia y la psicosis de Parkinson, además de la psicosis esquizofrenica
 - cobertura actualizada de las massus indicaciones de los fármacos previamente aprobados, como lurasidona, cariprazina y brexptprazol

- describe cinco nuevos fármacos para la parconslumateperona (aprobada), y xamontelina, pamavanseriga, agonistas del receptor de amigas traza tipo 1 (RAAT1) y rota terralona (en desarrollo)
- datos actualizados sobre la union al receptor de todos ion fármacos
- nuevo cobertura de la disc nesta facdin y mievos tratamientos farmacológicos, deutetrabenazina y vaibenazina
- nueva cobertura de los unos de tos formacos serotom na doporativa para la psicosis que aftora se utilizan con más frecuencia para la depresión
- Los capítales sobre los trastornos del hamor otroducen:
 - nueva cobertura de los estados del humor mextos
 - nueva cobertura de los subtipos de receptores GASA, (ácido y-aminobatírico A) y de los sitios de anión a los neuroesteroides
 - nueva cobertura de los factores de crecimiento neurotrófico y la neuroplanticidad en la depresión
 - nueva cobertura de la inflamación en la depresión
 - redefinición de los estabilizadores del humor
 - cobertura nuevo/amptado de levomilhacipran.
 vorturettos.
 - nueva cobertura del tratamiento de la cognición en la degresión
 - nuevos medicamentos, esternides neuroactivos, ketamina/esketamina, combinaciones de dextrometoriario, dextrometadona
 - ampliación de la cobertara de los tratamientos de resistencia y aumento de los inhibidores de la recaptación de monoamatos, incluido brexpiprazol, ketamina, esketumina y ensayos con camprazina, pinavanserina
 - cobertura ampi ada de las nuevas hipótesis sobre los cambios neuroptósticos posteriores al tratamiento con antagonistas del NMDA (N-metal-D-aspartato) con ketamina, esketamina y nivos
 - cobertura amphada del tratamiento de la depresión bapolar con nuevas indicaciones y nuevos fármacos furasidona, cariprazina
- El capitulo de la ansiedad se actualiza con:
 - elimitración del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) al capitulo de impulsividad
 - cobertura del trastorno de estrés postraumático (TEPT) como trastorno trasmático en lugar de trastorno de ansiedad

- e. Pasas en ros sentomas de ansienad y lap en to Lastra 105 de antidecia.
- Addo se la tradacado al capitado sobre el nomeros de las tradaciones de las tradaciones de las tradaciones de las tradaciones de la proposição de

El capitulo del dolor orrece

- Naevos criterios para el diagnástico de la fibromisago.
 El capítulo sobre el sueño aporta
- una cobertura muy amptioda de la neurociencia de la orexival.
- cobertura atripliada de la nentociencia de la hastamina.
- nos obertura may ar ipinda de los nessotransmisores a lo largo del ciclo de suem plas presentación des concepto de diferentes nivetes de simbral de fármacos de diferentes mecanismos para alucir el Sueno
- cobertura ampliada de los antagonistas duales de los receptores de la orexina incardo e reservo agente tembores;
- discusson del nuevo antagonista de la litatamina El pitolisant, para la narcolersia.
- discusión de un nuevo inhibidor de la cemptación de noradrenalma-doparima (IRND) que peomiseve la vigilia, solriamíeto;
- debate sobre el ritmo circadiano senpuado
- r a mato sobre el trastorno por deficii de atención e hiperactividad (TDAB) tiene
- cobertura de múltiples formulaciones de doses nuevas de metilienidato y auterannia.
- discusión de nuevos fármacos en el horizonte viloxazina, y otros
- ma presentación del concepto de los raveles necesarios para la eficacia de los estimulantes en el TDAR
- cobertura ampliada del neurodesarrollo en el TDAH
- El capitulo sobre la deniencia ofrece.
 - nueva cober ura de los receptores de acet leolina y connergicos
 - introducción de teorías para los cercuitus de memoria frente a la psicosis frente a la agitación en la demencia
 - se tra reducido el énfasis en la hipótesis de la cascada um roide
 - nuevo énfasts en los nuevos tratamientos que están surgiendo para los síntomas conductuales de la demencia, incluida primavanserina para la pacosis en la demencia por todas las causas, y brexpiprazol y dextrometorfasio/bilpropion para la agitación en la enfermedad de Alzheimer
 - Cobertura ampliado de la enfermedad de Aizhermer y nueva cobertura de la demençia vasculor demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia de Parkinson características clánicas y neuropatologia

Leapit do final solor, impulsividad, compolisividad.

nueva cobern sa de las mievas, combinaciónes, psicoterapia y parmaços a la mogenes/a sociativo pora a depresión resistente al tratamiento na cobertura actualizado y ampliada del crasto por coasumo de opiáceos y su tratamiento.

 unn cobertura actuanzaga y amproda del sistema ne intransmisor endocambiniordo y del niso del cannabis con fines recreativos, de abuso a teraperaticos

LO QUE NO HA CAMBIADO EN LA QUINTA EDICION

Lo que no ha cambiado en esta nueva qui nia edición e el estilo didáctico de las cuatro primeras ediciones: e destr, este texto ostenta presantar los timbamentos di psicolationeología de forma simplificada y las finente legible. Flacemos huicapie en las formulaciones actual de los mecanismos de la entermedad y lumbrer en tor

ministrios de los fármacos. Al igual que en las ediciones anteriores, atriaque el número total de referencias se ha duplicado con respecto a la cuarta edición, el texto ao esta amplimitente referenciado a artículos originales, sino más bien a discos de texto y revisiones y a anos pocos artículos originales seleccionados, con una lista de lectura anniada para cada capítulo, pero que prepara al lecto: para conso da libras de texto más sofisticados, así como la literatura profesional

La organización de la información sigue aplicando los principios del aprendizaje programado para el lector, es decir, la repetición y la interacción, que se ha demostrado mejuran la retención. Por lo tanto, se sugiere que los ocofi os se acerquen primero a este lexto recorriêndolo de principio a fin revisando sólo. os gráficos en color y las leyendas de estos gráficos Prácticamente todo lo que se trata en el texto (ambiénse incluye en los graficos e iconos. Una vez revisados odos los graficos en color de estos capítulos, se recontienda que el lector vuelva al principio del albro y lea todo el texto completo, repasando al mismo tiempo los gráficos. Una vez leido el texto, se puede volver a repasur rapidamente todo el libro simplemente consultando los distintos gráficos en color del libro. Este mecanismo de uso de los materiales creará un cierto. aprenomare programado al incorporar los elementes de repetición, así como la interacción con el aprendizare visual a través de los gráficos. Es de esperar que los conceptos visuales aprendidos a través de los gráficos. reforzas los conceptos abstractos aprendidos en el textoescrito, especialmente para aquellos de ustedes que son

n menpalmente "aprendices visuales" (es decir, aquellos etienen mejor la información visualización los conceptos que leyeudo sobre ellos). Para aquellos que va estas familiarizados con la psicularmacologia, este libro debersa proporcionar una lectura facil de prancipio a fin E. 19 y concepto el texto y los graficos debersa facilitar la interacción. Despues de revisar el texto completo, debersa ser sencillo revisar lodo el libro volviendo a ver los graficos.

FXPANSION DE LA FAMILIA DE LIBROS DE PSICOFARMACOLOGÍA ESENCIAL Y DE LOS SERVICIOS EDUCATIVOS

Empansión de los ilbros de Psicofamilocologia esencial

La quinto edición de Psicofarmacologia Esencial represento el buque tasignia, pero no toda la Bota. ya que la serie de "Psicofarmacologia esencial" se ha expandido. Para aquellos interesados, ponemos a so disposición toda una serie de libros con información ordine ampliada que acompañan la quinta edición de la Psicofarmacologia esencial.

Ahora hay disponibles sels guius del prescriptor

- paça los fármácos psicutrópicos, Psicoformicologio esencial de Stahl: Guia del prescriptar, abora en su séptima edición
- para fármacos psacotrópicos, especificamente para su uso en raños y adolescentes, la Guia del prescriptor de Psicofarmacología esencial de Stahl, mitos y adolescentes
- para los fármacos de neurologia, Neurofarmacologia esencial: Guia del prescriptor, segunda edición
- para los fórmacos del dolor. Formacologia esencial del dolor. Guía del prescriptor
- para los fármados desinnados a tratar enfermedades mentales gorves, especialmente en el ámbito forense, un nuevo libro, Gestión de los trastornos psicóticos comptejos resistentes al tratamiento (con Michael Cummings)
- para el Reino Unido, prorto se publicará una Gulo del prescriptor de Cambridge para que los psicofármacos se ajusten a los patrones de práctica del Reino Unido (con Sep Hafixi y Peter Jones)

Para los interesados en saber cómo se aplican el libro de texto y las guias del prescriptor en la práctica citnica, existen ahora ires libros de casos prácticos:

 Estudios de casos. Pacofarmacología esencial de Stabl, que abarca 40 casos de mi propos práctica clánica

- Case Studies, 24 edicions con casos de la consulta de Torio Schwartz en la Lot Persidad Fatatal de Nueva York Syracuse
- Case Studies, 3º emeron, con casos de Departamento de l'siquiatria de la Universidad de Cal forma Riverside (cum Takeshi Cooper y Gerald Magune)

Para aquenos profesores y estadiantes que descen evaluar objetivamente su experiencia, para boscar el mantenimiento de la certificación para lo recertificación de la junta de paquiatría en EF UD y para los antecedentes sobre diseño unstruccional y cómo enseñar hay dos libros:

- Stahl's Self Assessment Examination in Psychiatry Multiple Choice Questions for Clinicians, whose on su tercem edición
- · Best Practices in Medical Teaching

Para aquellos interesados en una cobertura visual ampliada de los temas de especiacidos en paco(armacología existe la serie de Stahl

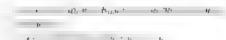
- Antulepresivos
- Antipricôtices. Tratomiento de la psicora, la munta y la Estatrilizadores del humor
- Anstedad, estrés y TEPT
- Trastorno por déficit de atención e hiperictividad.
- Dolor cronico y fibrannolyia
- Abuso de sustancias y trastornas impuisivos
- Violencia, Circuitor neuronaios, genética y trasamiento
- · Trastornos del sueño y de la vigilat
- Demencia

Para obtener consejos y orientaciones prácticas y profundas sobre el manejo, se ha introducido recientemente una serte de Manuales.

- · The Glorapine Handbook (con Jonathan Meyer)
- Handbook of Psychotropic Drug Levels (can Jonathan Meyer)
- Suicide Prevention Handbook (con Christine Moutier y Anthony Pisant)

Por últ mo, hay una serie editada de temas de subespecia, dad en constante crecimiento:

- Practical Psychopharmacology (aphicación de estados basulos en la evidencia al tratamiento, con Joe Goldberg,
- Violence in Psychiatry (con Kutherine Warburton)
- Decriminalizing Mental Illness (con Katherine Warburton)
- Evil, Terrorism and Psychiatry, con Donatella Marazatt.
- Antidepresivos de práxima generación



 Combrudge Textbook of Neuroscience for Psychiatrists (con Mary Even Lynall y Peter Jones)

Opciones en linea.

Psicoformacologia esencial en linea

Ahora, existe también la opción de acceder a todos estos libros, ademas de las funciones adicionales, en línea, entrando en Psicoformacutogio esencial en línea en www.stalitonline.org. Además, www.stalitonline.org.esta abora especiales.

 La revista CNS Spectrums, www.journals.Cambridge org/CNS,

de la que soy ed tor jefe, y que es la revista oficial del Neuroscience Education institute (NEI), gratuita en finea para los miembros del NEI Esta revista presenta revisiones legibles e ilustradas de temas actuales de psiquiatria, salud mental, neurologia y neurociencias, asi cuitto de psicofarmacologia. Es etio web de NEs, reven noig obaticont

- Acceso a los créditos GME para este y otros (littos de la serie Siali)
- Acceso al Master Psychopharonacology Program, un programa certificado basado en la evaluación que cubre todo el contenido de la Psicoformácologia Esencial de Stain
- Venta de diapositivas de PowerPoro descargables de todas las figuras de este libro

Esperamos que el tector pueda apreciar que este es un numento (nerefisiemente emocionante para la neuroctenera y la sulud mental, enzando oportur cades foscimantes para que los clinicos ordicen la terapeutica actual y anticipen na medicamentos futuros que monta e mente transformanto el campo de la parcolarmacologia. Mis mejures desens para su etapa en nicial este fascinante viaje.

> Stephen M. Stuhl, MD, PhD, DSc (Hoss.) En memoria de Daniel X. Freedman, mentor, colega y padra elentífica A Shakila

∴ formación sobre EMC ∴ ducación médica continuada)

Fechas do publicación/vent miento

techa de publicación: I de mayo de 202. Fecha de venermiento de los creditos de FMC: I de mayo de 2021

Objetivos didacticos

Después de completar esta actividad, el lector debera ser capaz de la signiente

- Describir la neuropatologia subvacente de las trastomos de sa ud menta.
- Describir los objetivos neurobiológicos diferenciales de los medicamentos psicotrópicos
- Relacionar los mecanismos de los medicamentos psecotrópicos con sus objetivos clínicos

Declaraciones de acreditación y designación de créditos

Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) para impartir formación médical continuing a us enédicos.

El NEI designa este material para un máximo de 61.5 Creditos AMA PRA Colegoría 1TM Los medicos deben reclamar sólo los créditos correspondientes a su grado de participación en la actividad.

Enfermeros y asistentes médicos: para sus requisitos de CE, la ANCC y la NCCPA aceptarán Cristitos AMA PRA Calegoría 1⁷⁶ de organizaciones acreditadas por la ACCME. El contenido de esta actividad pertenece a la farmacologia y equivale a 61.5 horas de educación continua en farmacologia.

Postest optionales e instrucciones para obtener créditos CME

Existen postest opcionales y certificados de creditos CME pora cada sección temática del libro (un total de nueve secciones). Hay uno tasa para cada postest (varia segun a seccion) de la cual estan exentos los miembros del NEI

- Les la sección rematica deseada
- Supere la prueba posterior correspondiente (con una puntoación del 70% o más), disponible unacamente en línea en www.nergiobal.com/CME (en la sección "Book")
- 3. Imprima su certificado

¿Preguntas? Jame a 888 535 5600, o esvie un correo electrospo o CustomerService@neiglobal.com

Revisión por pares

E. contenido fue revisado por un MD, PsyD o PhD especializado en psiquiatria para garantizar la exactitud científica y la relevancia medica de la información presentada así como su independencia. El NEI se responsabiliza del contenido, la caticiad y la integridad científica de esta actividad de UM.

Dec araciones sobre conflictos de intereses

Todas las persones en posición de unitur o controlar el contendo deben revelar cualquier relacion financiera relevante. Aunque los posibles conflictos de intereses se identifican y resuelven antes de la presentación de la actividad, corresponde al participante determinar ai los intereses externos reflejan un posible seago en la exposición o en las conclusiones presentadas.

Autor

Stephen M. Stahl, MD. PhD. DSc (Hop.)

Profesor clinico, Departamento de psiquiatria y neurociencia, Universidad de California, Facultad de medicina de Riverside, Riverside, CA

Profesor adjunto, Departamento de psiquiatria, Universidad de California, Facultad de medicina de San Diego, La Jolla, CA

Projesor Honorario Visitante Semor, Universalad de Cambridge, Combridge Reino Unido

Director de los Servicios de psicofarmaculugia, Departamento de hospitales estatules de California, Sacramento, CA

Subvención/investigación, Acadia, Avanir, Braeburn, intra-Cellmar, Ironstore, Lilly, Neurocrine, Osaka, Sunovion

Consultor/usesor Acadia, Alkermes, Allergan, Arbor, Axovant, Axsome, Celgene, ClearView, Concert, EMD Serono, Eisas, Ferring, Impel, Intra-Cellular, Ironshore, Janssen, L. ly, Lundbeck, Merck, Olsuka, Pfizer, Sage, Servier, Sunovion, Takeda, Taliaz, Teva, Tonix, Tris, Vifor



Editora de contenidos

Meghan M. Grady, licentiada

* m enfema, Desarrollo de Contemidos, Neuro Ema apor la marca la Ema de la la No hay relaciones financieras que declara.

Personal editoria

Gabriela Alarcon, PhD

to sur-ora me to a se acoserem standard rope sur Carishad. CA Loggis sas relaciones linanciarias de la Dra Ala, e son

a t avés de su cônyuge/pareja Empleada (cônyuge/pareja). Ashfield Health-are

Pares revisores

William M. Sauvé, MO

Dir vior Medico Regional Greenbeau. TAS Neuroltonidi speakers Bureau. Avan r

Doors M. Wilcock Ph.J.

11.	fi	1. ttr 111	fr h		ice
f	70-10-	l ₁ - 1 ₂		- 17	. 7.
	1.	-91 Mg	4.4.		:1
D.	-11	- , .	Or Gr	21 1 16	
H h a	Ig 11	fi d		h all	ado e
e begreent	amento d	e i-istalue	ia, heculto	id de Aled	eners.

Consultar/Aseson AC Ironnana Arec or Avrolla

Declaración de oso fuera de ficha (off-label)

esta actividad educat va puede inclui da discussim de usos avera de ficha v/o en investigación de agentes que no cagnian actualmente con una ficha fecima para dichi por parte de la FDA. Por favor consulte la mismana di presur principal de la FDA por favor consulte la mismana di presur principal de canada para de la fina de la consultata de la fina del fina de la fina de l

Competencia cultural y lingüistica

En este enlace se puede encontrar una variedad de estante que aborda : la competencia cultoral y guastica: www.neiglobal.com/go/cmeregs

Apayo

Esta activicad esta apoyada finicamente por e-procedor NE

Neurotransmisión química

Base de neurotransmisión anatómica versus química 1
Estructura general de una neurona 2
Principlos de la neurotransmisión química 5
Neurotransmisión: clasica, retrógrada y de volumen 6
Acoplamiento excitación-secreción 8
Cascadas de transducción de señal 9
Resuman 9
La formación de un segundo mensajaro 11
Más allá del segundo mensajaro hasta los mensajaros fosioproteicos 13

Más altá del segundo mensajero hasta una cascada de fosfoproteinas que desencadena la expresión génica 15.
Cómo la neurotransmisión desencadena la expresión génica 18.
Mecanismo molecular de la expresión génica 18.
Epigenética 23.
¿Cuáles son los inecenismos moleculares de la epigenética? 23.
Cómo la epigenetica mantiena o cambia el etatu que 24.
Una breve nota sobre el ARN 26.
Empalme alternativo 26.

El ARN de intorferencia 26

Resumen 28

la psicofarmacología moderna es, en gran medida, una historia basada en la neurotransmisión química. Para comprender las acciones de los fármacos sobre el verebro, para asimilar el impacto de las enfermedades sobre el sistema nervioso central y para interpretar las consecuencias conductuales de los medicamentos psiquiatricos, debemos adquirir una buena fluidez en el lenguaje y ios penicipias de la neurotransmuión química. El estudiante de psicofarmacología no puede pasar por alto la importancia de este becho. Este capítulo constituye la cimientación del conjunto del libro y servirá como hoja de ruta para el viaje a través de uno de los temas nas fascinantes de la ciencia actual: la neurociencia y la portón de los trastornos y de los fármacos sobre el sistema acresidades en la servicia como acresidades en la servición de los trastornos y de los fármacos sobre el sistema acresidades en la servición de los trastornos y de los fármacos sobre el sistema acresidades.

BASE DE NEUROTRANSMISIÓN ANATÓMICA VERSUS QUÍMICA

¿Que es a neurotransmisión? La neurotransmisión puede ser descrita de mochas muneras: analómicamente quamicamente, eléc ricamente. ... La base anatómica de la neurotransmisión la formati las neuronas (Figuras 1 t a t 3) y las conexiones entre ellas, denominadas sinapsis (Figura 1 d). Esto podría etiquetarse como la disposición anatomica del sistema nervioso: un complejo de conexiones sinapsicas "cableadas" entre las neuronas, no moy distrito de si imaginárimos millones de lineas telefónicas conectadas a través de miles de millones.

de cables. De este modo, la disposición anatómico del cercirro resulta un comprejo diagrama de cabreado, que transporta impulsos eléctricos all, donde se conecte la "linea" (es decir en una sinapsis). Las sinapsis se pueden formar en muchas partes de una neucona, no solo en las dendritas como sinansis axodentaritatas, sino tumbienen el soma como sinapsia asosoniáticas, e incluso en el principio y en el final de jos axones (sinapsis agoationales). (Figura 1-2). Esas sinapsis se consideran "asimétricas" dado que la comunicación está estructuralmente diseñada para ir en una sola dirección: es decir, anterógrada desde el axón de la primera neurona a la dendrita, soma, o axón de la segunda neurona (Figuras 1-2 y 1-3). Esto significa que hay elementos pressnápticos que difieren de los elementos postsurápticos (Figura 1-4) Especificamente, el neurotransmisor queda embutido en el terminal del nervio presinaptico, como la munición en un arma cargado, y después es disparado en la neuronapostsuráptica para llegar hasta sus receptores.

Las neuronas son las células de comunicación quintica en el cerebro. El cerebro humano está (ormado por bi iones de neuronas, cada una anida a su vez a mues de otras neuronas. De este modo, el cerebro aene billones de conexiones especializadas conocidas corto sinaputs. Las neuronas tienen muchos tamaños, longitudes y formas que determinan sus funciones. La localización dentro dei cerebro también determina su funcion. Cuando las neuronas funcionan mal, puedeo darse síntomos conductuales. Cuando los fármacos alteran la función



Agenta 2. 1. Entroctura general de la reservoire. Esta es una interpretación

na a pro-de-pro- perte napo de pro- per M un ansse dip p b p
green green de green p M on orste die e be
p days the p
ange the h
1 0 0 10 10 10 10
 Amount of malass and modes
present that the
no rout can
effective production of the second of the se
provincipleo a pasar lo carle las
ne mas er pu sam 3 o com de esce

terminales axónicos presinápticos

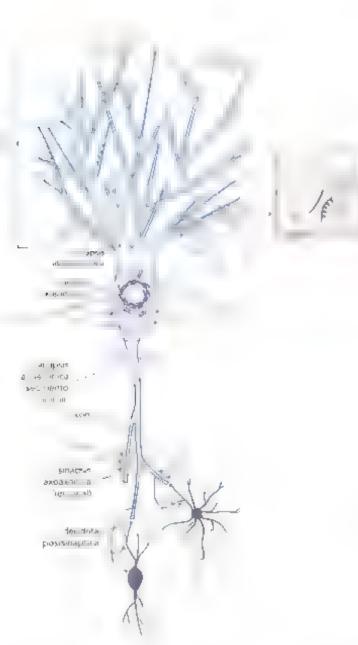
neuronal, los sintomas conductuaies pueden aliviarse, empeorar o aparecer.

Estructura general de una neurona

Ausque este libro describirá a menado las neuronas con qua estructura genérica (como se muestra en las Figuras 1-1 a 1-3), lo cierto es que muchas neuronas trenen estructuras air cas dependiendo de su úbica; um en el cerebro y de su función. Todas asi neuronas tienen un cuerpo celular conocido como sonso y están prepuradas estructuralmente para recibir información de otras neuronas a través de las dendritas, a veces vía las capinas dendriticas y a menudo a través de um "frondoso árbot" de dendritas (Figura 1-2). Las

neuronas estan también estructuralmente preparadas para enviar información a otras neuronas por medio de un axón, el cual forma terminales axónicos presimipticos conforme pasa el axón ("en passant" Figura 1-1) o al term mar el axón (term nales axónicos presimipticos, Figura 1-1 a 1-4).

La actrotraramisión tuene una infruestructura dintómica, pero se rata fundamentalmente de una operación anatómica del sistema nervioso se presenta la disposición quintica del sistema nervioso, que forma la base química de neurotrango sión, deficiendo el modo en que las señales químicas son codificadas, descodificadas, transducidas y enviadas. La compressión

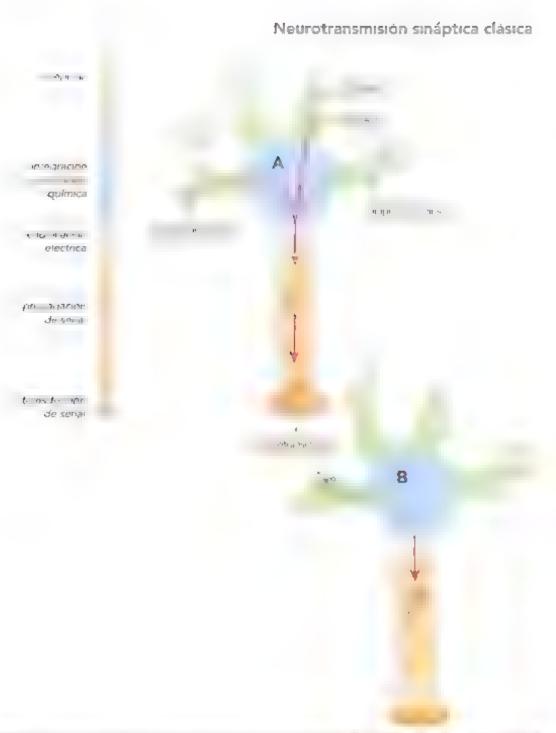


Tigory f. 2. Conexionist

y arromatineas. One yes que los neurones se despirarán, estas forman semplares. Como muestro esta figura, las conexidores sináputas puedan termaque no sudo entre el arbit y tas dendritas de dos neurones (associanditica), sinó barbases entre el artículo de las como entre el artículo de las como entre el artículo de la ar

de los principios de neurotransmisión química es un requisito fundamental para manejar con soltura el funcionamiento de los agentes pacofarmacológicos, pueque estos van dirigidos hacia las moiéculas principales implicadas en la neurotransmisión. La selección de objetivos farmacológicos de las zonas quimicas específicas que ejercea influencia sobre la neurotransmisión se trata en los Capítulos 2 y 3.

La comprensión de la disposición química del sistema nervioso también es un requisito previo pará que el climar menos desempeñar so labor con una soma base ne robiologica y ani poder (carpasar los naevos y sorprenden es ballazgos de los circuitos erebrares la aptacion cuncia na de neuroimagen y argene rea y a prae rea munea hate podra ayudar a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los trantornos.



En les la Meurotransmisión sinàptica clàsica En la neuron antiminon trofiptica diffisica la estimulación de lina neurona presinàptica por elevigio por neuron actività in la compania de la properti de la compania de la properti de la compania de la properti de la compania del la compania d



4. Sinapse ampliada de sinapses aparece aqui ampliado conceptualmente montrando las estructuras espes alli arian que per la minerio au implica de seu como per a mantra como per superior de minerior de seu como per superior de la mitocondría de esta. Los seus mantra per fungiços esta altre el arian en entre transfer la respectar a la filte el arian per minerior de esta. Los seus estas que per el especto esta altre el arian de perior de esta de la minerior de esta desta de esta de es

psiquiátricos y sus síntomas. A lo largo del resto del libro se explica la qui mica de la nescotransmisión en regiones cerebrales específicas y cómo estos princípios se aplican a diversos trastornos psiquiátricos concretos y su tratarmento con los distintos fármacos psacotrópicos específicos.

PRINCIPIOS DE LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

Neurotransmisores

Itay más de una docena de neurotransmisores identificados o supuestos en el cerebro. Para los psicofarmacólogos, es fundamental conocer bien los seis sistemas neurotransmisores sobre los que se durigen los formacos paicotropicos.

serotompa noradrenalina dopamina acetácolina

glutamato GABA (ácido Y-aminobutirico)

Cada uno de estos se trata detalladamente en los capitulos clinicos relacionados con los firmacos específicos que actuan sobre ellos. También escaren otres neurot a somismos y neuromoduludores importantes, como la histámina y diversos neu expeptidos y hormonas, que son mencionados breve nente en los capitalos como esta casa libro.

Aigunos de los neurotransmisores que se producen pueden pasecerse a los fármacos; se les ha llamado "la farmacopea de Dios" Por ejemplo, es bien conocido que el cerebro fabrica su peopia morfina (a saber, la β-endocáma) y su propia marihuana (por ej., endocámabinoides). El cerebro puede incluso fabricar su propio Prizac o Xanak. "y hasta sus propios afucinógenos! Los fármacos con frecuencia imitan a los neurotransmisores naturales del cerebro, y en algunos casos el descubrimiento de nuevos fármacos ha precedido a de los neurotransmisores naturales. Así, la morfino se usaba en la práctica clánica antes de

descubrose la β-endorfina: la marihuana se fumaba antes de descubrose tos receptores camabinontes y la mandansida; (as benzontacepanas Valtura (diaxepana) y Xanax (alprazolam) ya se prescribian antes del descubrimento de los receptores benzodiacepanaos, y los antidepresivos amotropi—no (klava) y fluoxet na (Prozoc) entraron en la práctica choica antes de la elardicación molecular de las zonas de transporte serotomarérgico, Esia subraya el hecho de que la gran mayoría de fásimocos que actuan sobre el sistema necytoso central intervienen en el proceso de la neurotransmisión, De hecho, aparentemente, a veces esto ocurre de un modo tal que unita las acciones del propio cerebro, cuando el cerebro usa ses propias sustancias quantas.

El Imput que recibe cualquier neurona puede umplicas varios neurotransapisores diferentes que llegan de muchos circuitos neuronajes diferentes. La comprension de estos inguis a las neoronas dentrode circuños funcionales puede aportar una base racional para la selección y combinación de agentes. terapéuticos. Este tema se expone ampliamente en cadacapitato para los distintos trasturnos pesqualtricos. La idea es que, para que el psicofarmacólogo moderno pueda influir sobre la neurotransmisión anormal en pacientes con trastornos psiquiátricos, podría ser necesario actuar sobre neuronas en circu insespecificos. Dado que estas redes de neuronas envian y reciben información por medio de toda una variedad. de neurotransmisores, podría resultar no solo racional sino necesacio el empleo de múltiples fármacos conmultiples acciones neurotransmisoras para pacientes con trastornos parquiátricos, especialmente cuando el empleo de agentes individuales con mecanismos neurotransmisores individuales no moestran cheacia

Neurotransmisión, clásica, retrograda y de volumen La neurotransmisión clásica comtenza con un proceso eléctrico por el cual las neuronas envian impulsos. eléctricos de una parte de la céfula a otra parte de la misma celula a través de sus azones (ver neurona-A de la Figura 1-3). Sin embargo, estos impulsos electricos po saltan directamente a las otras neuronas. La neurotranamissión clásica entre neuronas implicaque ana neurona lance un mensojero quamico, o neurotransmisor, a los receptores de una segunda neurona (ver la sinapsis entre la neurona A y la neurona B en la Figura 1-3). Esta sucede frecuentemente, perono exclusivamente en las zonas de las conexiones sinápticas. En el cerebro humano, cada usa de las cienmil millones de neuronus realiza miles de sjugpais. con otras neuronas a través de billones de sinapais de neurotransmisión quemica.

sobre los sintomas

La comunicación entre todas estas neuronas en las sinapsis es química, no eléctrica. Es decir, un

rupulsa elèctrica en la primera negrona se convierte. en una señal gominea en la sicapsis entre esta y una segonda nestona en un pracesa conocido cintracoplamiento de excitación-secreción, el primerpaso de at nessotransmisión quinnica, esto ocurrepredomajantemente, aurique no siempre, en pradirección, del terminal axónico presináptico a una segunda neurona postsmáptica (Figura 1/2 y 1/3). Finalmente, la negrotransmisión continua en la segunda neurona ya sea convirtiendo la información química de la primera neurosa de nuevo en un impulso eléctrico en la segunda neurona e, tal vez de un mado mas "eregante" la información quie sea de la primera gentona desencadena. uoa cascada de mensajes quimacos posteriores dentro de la segunda neurona para cambiar el funcionamiento. molecular y genético de esa neuroda (Figura 1/3).

Un interesante giro en la neurotranamisión química

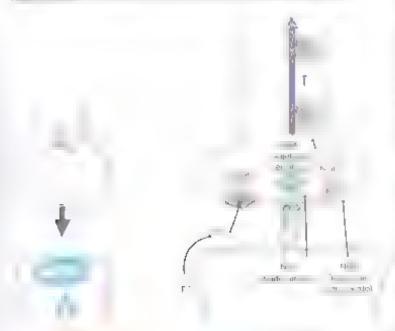
poeden tumbién "contestar" a sus neuronas presinópticas,

Esta contestación la pueden realizar vía neurotransmisión

es la constatación de que las neuronas postsinaphicas.

retrograda desde la segunda neurona hasta la primera en la sistapsia entre ellas (Figura 1-5, panel derecho). Las sustancias guimicos producidas especificamente como neurotranimisores retrógrados en algunas sanapsis incluyen los endocannabinoides (ÉCa, también conocidos como "marihuana endógena"), los cuaies. se of the consideration and happy to be sewerett y se difunden en receptores presinaplicos carenal tendes larges complete contract an abunque to a CB1 (Figura 1-5, panel derecho). Otro neurotransmisor retrógrado es el neurotranamistor gascoso óxido nítrico. (NO), que se sintetiza posisinápticamente y se difunde luego fuera de la membrana postsináptica y dentro. de la membrana presenaptica para interaction conel guanos in monafosfato cicaco (cGMP) -objetivos sensibles (Figura 1-5, panel detectso). Un tercer grupode neurotransmisores retrogrados son los factores neurotroticos tales como el factor de crecimiento neuronal NGF), el cual es liberado desde los espacios postsinapticos y difundido después a la neurona. presináptica, donde se absorbe dentro de vesículas y estransportado de vuelta al núcleo celular por medio de los sistemas de transporte retrógrado para interactuar. con el genoma que alli se encuentra (Figura 1-5, panelderecha). Lo que estas neuroteansmisores retrógrados tienen que decix a la neurona presináptica y cômo estomodefica o regula la comunicación entre la neurona prey postsinàptica son temas actuales de intensa y activainvestigación. Además de la neurotransmisión retrograda o "inversa" en las sinepsis, ciertas neurotransmisiones no necesitan ninguna sinapsis en absoluto.

La neurotransmissón sin sunapsis es llamada neurotransmissón de volumen, o neurotransmissón de difusión asunáptica (en las Figuras 1-6 a 1-8 se muestran algunos ejemplos). Los mensajeros químicos



Retrograda

Janto.

anterdopada o de amba abajo, en ducir dosde la presimiptica a la pristanaptica aguiarda). Las nauronas postsinapticas

- 11-	11	1 11	
pd 1000	40 10	that	
fi e	4[5:18]	rd to to	- In
PH 105	that e	9.6	2000
F1 1:	Him	- 11	
procedure to	- 1,	alı lı	
De Herit at	an other	n ar Fr	alcente :
windgests in	per r	- for anta:	-cutudi
F	11441	1/11 - 11	1145
			19.

se liberan y difunden hacia los receptores cannabino des presinápticos tales. como el receptor cansubinoide 1 (CB1), El minutal summinor goldeno dated named (NO), que es promisado postilni ptici mente y luego se difunde tanto fuero de la membrana posismiptica como dentro de la membrana presinstitica. para informatium con el guardano. manaloslatu ciclico (cC-MP) -objetivos sensible on an ordered distall ps tale.

postsmap*nee vire a politic in sectional pacianap i a duode le obsorco le ani (a rate or armore years are specified to be related at specification of the state of an ipor e oupados pare inte e un alla

con el genoma



 Neuralraminiscion de volument da repurotransant unit tampier puede is the air its allegation is some singue so fame. Here as an anomalism of endumer $|\sigma|$ and $|\sigma|$ in a participation of the end engine $|\sigma|$ and $|\sigma|$ is compared as a dispersion and the $|\sigma|$ instance $|\sigma|$ $|\sigma|$ Comment of the action of the Administration of the control of the Administration of the (a y b, Rechas 1). Sin embargo, Iambién hay receptores para el neurotransmisor A. neurotransmisor B y at neurotransmisor C. que estar distantes de as conexignas sinapticas or de sistema nervidão. ee a. Reposition analytics a scretiful indicates used Alore Juneto. diffusificação a atesda la linapara anter du la liter latifal intemperatoral capaz de lateración con incas zonas de recopeacies, or especialmentes distantes de sus propiio tinagos flechas 2). Si el nourotransmisor A 1 B incluents a unitarity in differents in the lay for the recognity or lo feer restoricant to ade actigara. There is explanate as someto actigated at the haid his we recovered quies to enterart the una existence of a quede dispersame por difusión a lugares des antes de la propia. shap is a new of all incomputed ocurs, en in receptor immorbble cie. Co die la lo de difusión del neurotransmisor correspondiente. Esto presenta una analogue con la comunicación moderne con ros retéfonos móviles, que funcionan en el radio de transmisión de una antena deterro nana Este, oto epto, a denomina sistema nerviuso con orientación química, en el que la Haurotransmisión ocurre en "citogia" quantess. El carebro es así no solo una colección de cables sano tembién una sofisticada "sopa química"

 allos de una del roga a otra queden dispersarse por e in a miturate of automolar papers forgues to Ala la negrofransmision puede ocurr ner chalquier a puor compat lue dentro del radio de di mon enset, of approporting formano move, stora a la orsion cacion moderna con los teleionos movies. e auncionan denem del radio de transmision de una

dete formada a fiena singilha 1-6). Este concepto es parte de la asposazion - nea del siste na nervitoso, y aqui la neurotranstrusia i leur e en 15 agas, quantigas (Fig. ras 1 6 a. N. Por tanto, el cerebre no es soto una corección de cables y no también ana goby reacasopa quantica and sposition of the agents seema nervioso es parta alarmente ampor ao e en la med-ación.

Neurotransmisión de volumen



art > 1.7. Meurotransmissip de finnis doparrina. On ejemplo de la ecunotransmission de volumpi seria el de la deparama en la corteza austrontal.

	p.	,0.0		
	it it	9 19		*
	II.	tr 1		n de
0	a har	1 11 14 7	- pr - pr	- 11
G F	nerrigorie.	E F IF	2 1.11	
٠	174114	11 11	11.10 11	12
- In		pHH	411	
	- III	0.450	4.4.91	11.0
4	rechr pe	a 40 0 1	or agent a second	171
		glijet	handr ap	-05 pH
		4		
I: F	ir iri	gera to	mag.	P P
4	rat fur	26 Aug 1-11	de refere -	0.45
4	h., 3	an rath to	er Tiln	mgt.
	all	11.10	41.11	
	11.11	ır	р п	
i Qu	ma 3 ₁			

Neurotransmisión sináptica en 1y difusión a 2 y 3

de las acciones de los fármacos que actúan sobre distintos receptores de negrotransmisores, puesto que tales fármacos actuarán dondequiena que haya receptores relevantes, y no solo donde tales receptores estén mervados con sinapsis, dentro de la disposición anatómica del sistema nervioso. La modificación de la neurotransmisión de volumen ciertamente podría ser una forma prancipal de funcionamiento de varios fármacos psicotrópicos en el cerebro.

Un biren ejemplo de neurotransmisión de volumen con action ou a dopa mina en el cor expretional. Aqui, hay may pocas bombes de transporte de secaptación de la lopa mina i ransportameres de dopamina o DA paga terminar la acción de la dopamina iberada en el córtex prefrontal durante la neurotransmisión. Esto es moy diferente de otros áreas del cerebro tales como el estriado, donde abundan las bombas de recaptación de dopamina. Así, cuando la neurotranamisión dopaminérgica ocurre en una sinapsis en la corteza prefrontal, la dopamina es tibre para dispersarse desde esa surapsis y difundirse a los receptores de dopamina adyacentes para estimistarlos, metaso suraque no haya sinapsio en estas annas de "derrapse". Figura:

Otro ejemplo importante de neurotransmisión de volumen está en los enclaves de los autorreceptores en las neuconas monoammérgicas (Figura 1-8). En

el exteerno comatodendelitico de la neurona (la parte superior de las neuronas de la Figura 1-8) se encuentranios autorreceptores que inhiben la liberación del neurotransmisor desde el extremo aximal de la neurona. (parte inferior de its neuronas de la Figura 1-8). Aunque algunos colaterales axonales recorrentes y otras nemonas monoaminérgicas pueden inervar directamente receptores somatodendriticos, estos "autorreceptores" somatodendrificos también reciben e) neurotransmisor de la tiberación dendritica (Figura 1-8, panel central y derecho). Aqui no hay sinapsis, ni vesicular smapticas, solo el neurotransmisor aparentemente "derramado" desde la neurona sobre sus propios receptores en un mecanismo aún por aclarar. La navaraleza de la regulación de la agucona por sus autorreceptores. somatodendríticos es un tema de gran interés, y en teoría puede estar relacionado con el mecanismo de acción de itrachos antidepresivos, como se expitca en el Capítulo 7. Lo que hay que retener es que no todas las neurotransmisiones quantaus ocurren en las sinspais.

Acoptamiento de la excitación-secreción
Un impuiso eléctrico en la primera neurona, o neurona
pres sapura, se convierre en las sena la la en la sinapsis por medio de un proceso conocido como
acoptamiento de la excitación-secreción. Coando un



Neurotransmission de volumen autorreceptores monoatrinerquos. Otre ejemplo de neurotransmission de volumen noruma a jos autorreceptores, de jos neuronas monoatrinerquos. Los autorreces por los alternativos de jos autorreces por los partes quandos a como en monte a seu actual de transfer como de de la actual de transfer a parte de parte de parte de registro en actual de esta recursos quel actualmento y a inhibación el que de repolhor en actual de cambidad de la recursos de la monte de esta recursos den la parte superior de la monte de actual actualmento de la monte de cambidad de esta recursos que la cambidad de la como de la monte de la monte de la como de la como de la como de la cambidad de la como de la cambidad de la como de la como de la como de la cambidad de la cambida

Impulso eléctrico inyade el terminal axónico presináptico du lugar a la liberación del neurotransmisor químico aqui almacenado (Figuras 1-3 y 1-4). Para abrir los canales tione os - los carsales de sodio sensiblet a voltaje (VSSCs). y ion canales de calcio sensibles a voltaje (CCDV). los impulsos eléctricos cambian la carga iónica de las membranas neuronajes. A medida que el fluja de sodio entra en el nervio presináptico a través de los canales. de sodio de la membrana del axón, la carga eléctrica del potencial de acción se desplaza a lo largo del axón hasta que alcanza la parte terminal del nervio presinàptico, dunde también abre canales de calcio. A medida que el flujo de calcio entra en la parte terminal del nervio presmiptico, esto hace que las vesículas anciadas en la membrana interna viertan su contenido químico en la sinapsis. El comino esta alfanado para la comunicación quimica por la sintesis previa del neurotransmisor y el almacenamiento de neurotransmisor en la parte ermanal del axón presináptico de la primera neurona. El acopiamiento de la excitación secreción es, por tanto, ta manera en la que la neurona transduce un estimalo electrico en una acción quintica. Esto ocuere muy

rápidamente una vez que el impuiso eléctrico entra en la neurona presusaptica. La neurona también puede volver a convertir un mensaje químico de una neurona presusáptica en un mensaje eléctrico en la neurona posisináptica mediante la apertura de los canales iónicos vinculados a tos neurotransmisores alla luculizados. Esto también ocurre muy rápidamente coando los neurotransmisores químicos abren los canides tónicos que cambian el flapo de carga en la neurona y, por último, los potenciases de acción en la neurona posisinaptico. An, el proceso de neurotransmisión está constantemente convirtiendo señales químicas en eléctricas y señales eléctricas en químicas.

CASCADAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Smoosin

La neurotraxismisión paede ser vista como parte de un proceso mucho más ampuo que la simple comumosción de un axón presináptico con una neurona posistnáptica en la singosis entre ellos. Es decir, la neurotransmisión tumbién



Cascada de transducción de senates su los admitis as inches que de mela partir fora estrutación de sin accidente por transpor de senate de senate

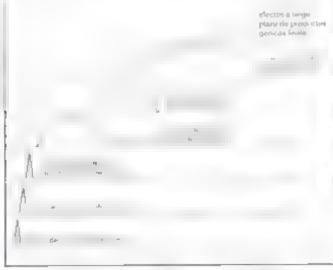
puede ser vista como la comunicación desde el genoma de la neurona presinaptica (neurona A en la Figura 1-3) al genuma de la neurona postsanáptica (neurona B en la Figura 1-3), y después de vuelta del genoma de la neurona postsinàptica al genoma de la neurona presinàptica via neurotransmisión retrógrada (panel derecho de la Figura 1-5). Tal proceso amplica jargas cadenas de menanjes químicos dentro de las neuronas presimpuras y posisinapticas llamadas cascadas de transducción de señal,

Los cascados de transducción de seña, desencadenadas por la neuroimansmissón química implicad ant a municipalis molèculas, comenzando con un primer mensajero neurotransmisor y continuación con un segundo, tercero. cuarto. . y sucesivos mensajeros (Figuras 1-9 a 1-30). Las acciones iniciales ocurren en menos de un segundo, pero las consecuencias a largo plazo son mediadas por mensajeros descendentes que necesitan de horas a diaspara activarate y que pueden perdurar muchos dias o escluso todo el tiempo vital de una sinapsis o neurona. (Figure 1-10). Las cascados de transducción de señalson en cierto modo semejantes a un "pony express" molecular, con molécular especializadas que actium como una secuencia de jinetes, entregando el mensije a la signiente molécula especializada, hasta que el mensaje alcanza su destino functional, como la expresión de un

gen a la activación de moléculas que de otro modo sersan "durmientes" e mactivas por ej., ver Figuras 1-9 a 1-19)

En la Figura 1 9 se repestra una visión de conjunto de este "pony express" mojecular, desde el primer mensajero neurotransmisor, pasando por varios "jinetes molectuares" hasta la producción de diversas respuestas biológicas. Concretamente, en la parte (zquierdo, un pranter mensajero neurotransmisor activa la producción de un segundo mensajero quimico que a su vez activaun tercer mensajero, que es una enzima conocida como quinasa que añade grupos de fosfatos a las proteinas del cuarto mensajero para crear fosfoprotefnas (Figura 1-9, a la raquierda). A la derecha se muestra otra cascada. de transducción de señal, con un primer mensajero neurotransmisor abriendo un canal tónico que permiteal calcio entrar en la neurono y actuar como un segundo mensajero para este sistema en cascada (Figura 1-9, a la derecha). El culcio activa a un tercer mensalerodiferente, una enzima conocida como fosfatasa, la cualclimana los grupos fosfatos de las fosfoprotemas del cuario mensigeto y asi revierte las acciones del tercer mensajero de la parte raquierda. El equalibro entre la actividad de la quinasa y la fosfatasa, reflejado con elequilibrio de los dos neurotransmisores que se activan mutuamente, determina el gradiente de actividad.





gius 1. M. Cumo tempotal de la namedicción de saña. E proceso comienta con la unión del primor mensajero (en la parte interior), que llava a la activación de los canales idolosis o a la fernación.

11/11		11-17	
	pued:		- 11
is figure or	in mer	isageno, qu	MP
tot in the	noter	Tr .	0.0
	11 Hz - 1-	.p. 1	
11	- 1	11 1111	
11 "	p - b	0.0000-021	, 4-
in ido los	northern in	чольные	entral de
o action	fed	h 11%	45
- 1	11114		11
the total plants	9000	ाजााज व	- units
n + As lose	10 111	15 11 11	0.01
the strategy	and the se	10 H	4 1111
4.1			1]41
9 11	ne Egris ne	Bl41914101	1) 1934
"Turentalin"			

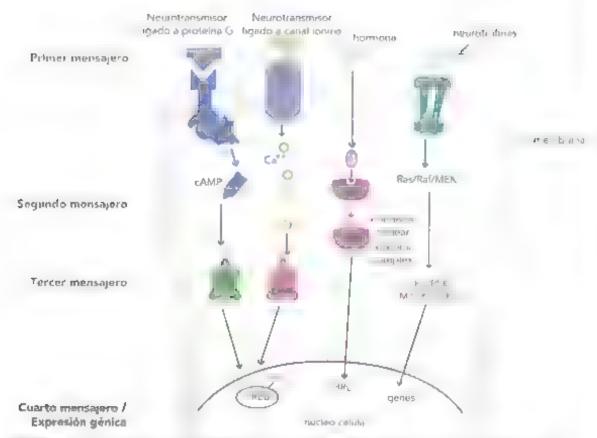
quimica posterior que se traduce en cuatro mensajeros activos capaces de activar distintas respuestas hiológicas tutes como la expresión genica y la smaplogenesia (Figura 1-9). Cada posteián molecular en la cascada de transducción de mensajes químicos y eléctricos es un emplazamiento potencial para una mala función asociada a una enfermedad mental, del mismo modo, también es un objetivo potencial para el fármaco psicotrópico correspondiente. Así, los diversos elementos de las múltiples cascadas de transducción de señal desempeñan unos papeles muy importantes en psicofarmacológia,

Cuatro de las cascadas de transducción de señamás importantes en el cerebro se muestran en la Figura 1-11 Estas incluyen los sistemas asociados a ig proteing G, sistemas acoplados a cuentes rónicos. sistemas asociados a hormonas y sistemas asociados a neurotrofinas. Hay muchos mensajeros químicos para cada una de estas cuatro cascadas de transducción de señales fundamentales, las cascadas ligadas a la proteiga G y las ligadas a canal tónico son activadas por neurotransmisores (Figura 1-11). Muchos de los fármacos psicotrópicos mados hoy en la práctica clínica tienen. como objet vo una de esas dos cascadas de transducción. de señal. Los fármacos que tienen como objetivo el sistema asociado a proteina Gison explicados en el Capitulo 2, los fármacos centrados en el sistema atociado s los canales iónicos se presentan en el Capítulo 3.

Formación de un regundo monsajero cada una de las cuatro cascadas de transducción de señal (Figura 1-11) pasa so mensaje desde un pruner mensajero extracelular a un segu (do mensajero intracelular. En el caso de los sistemas asociados a sa proteina G. el segundo mensajero es una susuccia quantica, pero en el caso de un sistema asociado a canal rónico, el segundo mensajero puede ser un tori conto el calcio (Figura 1-11). En algunos sistemas asociados a hormonas, se forma un segundo mensajero cuando la hormona encuentra su receptos en el citoplasma y se une a él para formar un complejo receptor suclear-hormona (Figura 1-11). Pura las decrotrofinas, ecuste un complejo conjunto de varios segundos mensajeros (Figura 1-11), incluyendo proteínas que son enzimas quinasas con una "sopa de letras" de complicados nombres.

La transducción de un primer neprotranaminos estracelular procedeme de la segunda neurona presináptica a un segundo mensajero ustracelular en la neurona postamáptica es conocida en detalle para algunos de los sistemas de segundos mensajeros, tales como aquellos que están acoplados a las proteínas G (Figuras 1-12 a 1-15). Hay cuatro elementos claves pora este sistema de segundo mensajero:

- · el primer mensajero neurotransmisor,
- un receptor para el neurotransmisor que pertenece a la superfamilia de receptores en la que todos tienen la estructura de siete regiones transmembrana (representados con el número 7 en el receptor de las leguras 1 12 a 1 15);
- una proteina G capaz de naime lanto a ciertas como rosas noses de receptos de nos corrans nosos (7) como a un astema de entimas (E) que poede sintetizar el segondo mensajero.



Diferentes coscados de transducción de señales. Aqui se impessión cuatro de las cascados de transducción de siñal mas: importantes del cerebro. Se una uyan los internos asouracios o las proteir as O los sistemas insociados a con les rátis os insignanas, asociado a ho monas y fos intensalações a fos in nove dronna. Cada nos camienza en xigilide a la tiline charcajo. Togiquata a un eceptor unico ferance a alatinación su fisinte regionato futere le interior en enterapero que el o como de muchas calcidad de anixiomido de ienate diferente permitadas neu pracrespondes de manera el apridirar a problem a litas o socialistic de la seria de sistemas de inquisiçei o químicos cos neo ofransmisores (NPI) amiyar anto los sistemas asociados made to see Jude and the residual H 'L institution of our plant protection (tunu and a cayer de una cascada que imprica e AMPI, adenosina monofo, ato ciclio civila poste la pinta la Aliniona a que el usterno etoriado a carales, ofrinos funir ima a traves del calcilly gracias a sin agambad de activa, a una quindira dispota llamada guinaria carales. calmout the CalMK Clertes hormonial como los estrutividos y stins ustri in us question ana a cinicalmon encontrati las recognicades en el copian de y una se a ellos parque na que cara la como de que en con la companya de la consultar en la como de la consultar en la como de la consultar en la como de la consultar en la consultar en la como de la consultar en la consul that pain his at its of the demonsts decorptions but mosts. FRE all the allow a governational authorizon de generospecie opfundimente, el sistema de neuro dofinar en la zona invaca inus a la derecha activa una serie de equimas quinasas, for una ligitidad sopa de letras de numbres, para dejançademar la expresión genica, que poede contribal fusiciones, afecilidad la silia exigenesis y la to privised and a time and Recognitive programmed. Refers the governor you observations for extension of appropriate as MEK ag to a prote na quina a activar a tori mis uper contra a regulada con la area ex centa ex. DR age for a prima a regulada por la señal esti acelular. RSK es una quinasir 56 ribusoma. MAPK us, a propio quinava MAP y GSK 3 es la glucogeno simasa quinusar 1.

 y finalmente, el propio sistema de enzimas para el segundo mensapero (Figuras 1-12 a 1-15).

El primer paso es la unión del geurotransmisor a su seceptor (Figura 3-14). Esto cambia la conformación del receptor de manera que abora puede encajar con la proteina G; esto viene indicado con el receptor (7) volviéndose verde y cambiando su forma en la paste final. Después viene la unión de la proteina G a la nueva configuración del complejo receptor-neurotransmisos

(Figura 1-14). Las dos receptores cooperan entre el: cuncretamente, el propio receptor del neurotransmisor y la proteina G, que se puede considerar como otro tipo de receptor asociado o la membrana alterna de la célulo. Esta cooperación se muestra en la Figura 1-14, al volverse la proteína G de color verde y al cambiar su conformación en la parte derecha de modo que abora es capax de unirse a una enzima (E) que sintetiza el segundo mensajero. Finalmente, la enzima, en este caso el adendato ciclasa,



Elementos del sistemo asociado a la professo

il muestran (el signato elementos de un sistema de
il utertrans atribido alementos de un sistema de
il utertrans atribido alemento de sistema de incidente
in uterrans el segundo defendente per el moyo de del
incidente de acidade de aprofesso de entre el subal professa
in uterransimo acidade de aprofesso de entre el subal professa
in uterransimo transimontaria de treve el uterransimonto
in uterransimonto de aprofesso de el contrato el mento del
indicado de el contrato el contrato el mento del
indicado una segundo mensaje o les acidades el sactivada.

se une n la proteina G y sintetiza AMPc (adenosina nonofosfato ciclico), que sirve como segundo mensajero (Pigura 1-35). Esto se muestra en la Figura 1-15, que se vueive verde y genera AMPc (el icono con el número 2).

Mas alla del segundo mensajero hasta los mensajeros. Tosfoprotetos

Estudios recientes han empezado a aclarar los complejos vínculos moleculares entre el segundo mensajero y sus efectus unimos en las funciones celulares. Estos vínculos son especificamente el tercero, cuarto y sucesivos mensajeros quírmicos en las cascadas de transdiscribit de señales mostradas de las Figuras 1-9 y 1-16 a 1-30. Cada una de estas cuatso clases de cascadas de transducción de señales mostradas en la Figura 1-11 no solo empieza con el enlace de un permer mensajero distinto unido a un único receptor sigo que también lleva a la activación de muy diferentes mensajeros químicos segundos, terceros y



Figure 1-13. Primer mensajero, En esta ligura, el neurotransministra se ha occipiado o su receptor El primer mensajero tradicia su trabajo transformando la conformación del receptor de tal forma que el receptor puede uninse a la proteina ciu noticado aque con al cambio del receptor el niterno color del neurotransmistor y cambiando su fotma en su parte inferitor para hucer possible se

unión con la proteina G.

sucesivos. Al disponer de mochas cascadas de transducción de señal diferentes las neuronas pueden responder de maneras biológicas extraordinariamente diversas a todo un conjunto de sistemas de mensaterio quantos.

¿Cuál es el objetivo último de la transducción de seña.? Hay dos objetivos principales: las losfoproteinas y los genes. Muchos de los objetivos intermedios a lo largo del recorrido hacia el gen son fosfoproteinas, como las fosfoproteinas de cuarto mensajero mostradas en las Piguras I 18 y I 19) que permanecen intentes en la neurona hasta que la seña, de transducción las despierta y pueden entonces ponerse en marcha.

Las acciones mostradas en la Figura 1. 9 sobre las fosfoproteinas de cuarto mensajero como dianas de transducción de señales pueden verse con más détalle en las Figuras 1 16 a la 1 19. Así, una vía de transducción de señal puede activar un tercer mensajero quinasa a través de un segundo mensajero AMPc (Figure 116). mientras que otra via de transducción de señal puede action on to cer me capero fostata acastra reside, careto de segundo mensajero (Figura 1-17). En el caso de la activación de una quinasa, dos copias del segundo mensajero cubren a cada unidad reguladora de la proteina quinasa "durmiente" (Figura 1-16). Cuandoalgunas proteinas quinosas están mactivas, se encoentranen dimetos (dos coptas de la enzima) inventras se unena una unidad reguladora, permaneciendo asi colocadas en una conformación que no es activa. En este ejemplo,

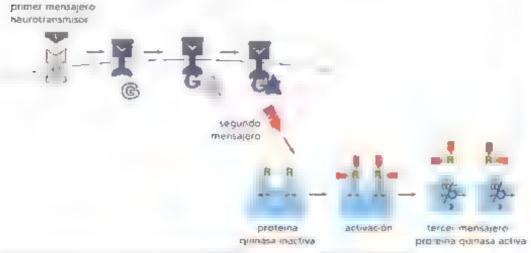


p Proteina G is any antitre day, a certal production de la mille en que la mille en que la mille en que la mille en que la mille en G det les retains de la proteix en G adquison de la mille en molcolor que el recordi imam sing y su exceptor cal antitro de compliano Garanto de compliano de la mille en que el recordi imam sing y su exceptor cal antitro molt il proteíx de la mille en que el recordi mam sing y su exceptor cal antitro molt il proteíx de la mille en que el recordi mam sing a mille en que el mille el mille



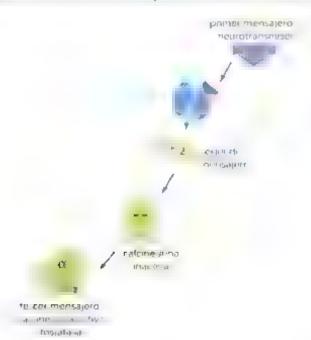
regiona 1.15. Segundo monsajero. El paso final de la formación del segundo mensajero considere en que el compleje lacruado mensajeramieno recoplor epotentes Girel una la electrica se el compleje lacruado mensajeramieno recoplor epotentes Girel una la electrica de la compleje de la compleje

Activación de un tercer mensajero quinasa a través del AMP cíclico



ing the 14. Tercer mensalate proteins quintes Esta figura llistra in activazión de usa proteins quintes de orde mensalad a haves del segundo mensalad. AMP cicino Los nourotransiniscoses comienzas el proceso de activación de gel los produciendo un segundo mensalado. AMPC) como queda illustrado antenormente un los Esquints 1.12 a 1.15. Argunos de los segundos mensalados activacións estamas inhacercialados como mos como proteín activación entre activación socialmente activación socialmente activación estaman hacercial entre activación de comiento de su proteíns de como de su proteíns quintes entre activación de comiento de la proteíns quintes. Esta disocióción activo cada profeina quintesa, preparando esta entre a para fectividad a oxías proteíns.

«jon de un tercei mensajero fosfatasa a través del calcio



activectón de ser fercer menscriprotradalase e invets del segundomensajoro cálcico. Aqui se muestrael calcio ligandose o una finitativa inectiva conor da como calcinociesa activandolo de este modo y prisparándolo es para elimina; fosfatos de los cuartos mensajeros todoportolinas.

· Proc

cuando dos copras de AMP ciclico se unen a cado unidad reguladora, la unidad reguladora se disocia de la enzima y el dimeto se disocia en dos copias de la enzima; la profeina qui nasa queda entonces activada – mostrada con los los y ligidas que para acaptar sus illectias a grupos de fosfato en los confiados cuartos mensajeros fosfogroteinas (Figura 1-16)

Micotras tanto, el grebiene jugo de la proteina quinasa de está también formando, concretamente como proteina fosfatasa (Figura 1-17). Otro primer mensajero abre un canol sònico aqui, permitiendo al segundo mensajero cascio entrar el cua activa la enzima fosfatasa de calcineurina. En presencia de calcio, la calcineurina se activa (muestra unas tijeras preparadas para cortar grupos fosfatas de los cuartos mensajeros fosfoproteinas (Figura 1-17).

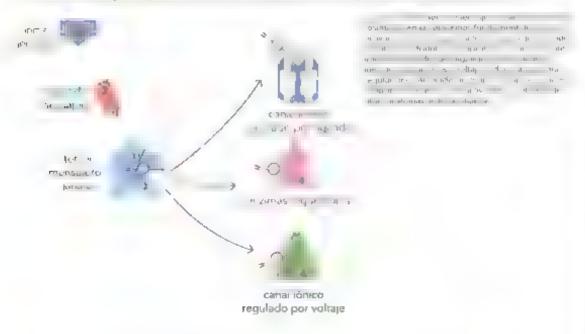
El choque entre la quinasa y la fosfatasa se puede ver comparando lo que ocurre en la Figura 1 8 y 1 19 En la Figura 1-18, la quinasa de tercer mensajero està poniendo fosfatos en varios cuartos mensajeros fosfoproteinas, tales como canales tónicos regulados por agandos, cunales de tónicos regulados por voltaje, y entimas. En la Figura 1 19, el tercer mensajero fosfatasa ae encarga de returar esos fosfatos. A veces, la fosfortilición activa a una fosfoproteina latente, para otras fosfoproteinas sa

desfosforifación puede ser activante. La activación de los cuartos mensaperos fosfoproteínas puede cambiar la sintesis de neurotranso isores, adente la liberación de neurotransquisores, cambiar la conductancia de los iones y generalmente mantener el aparato de neurotransmisión química en estado de preparación o bien de latencia. El equilibrio entre la fosforitación y la desfosforilación de las químicas y fosfatasas del cuarto inensajero puega un papel crucia, en la regulación de muchas enoléculas fundamentales en el proceso de la neurotransmisión química.

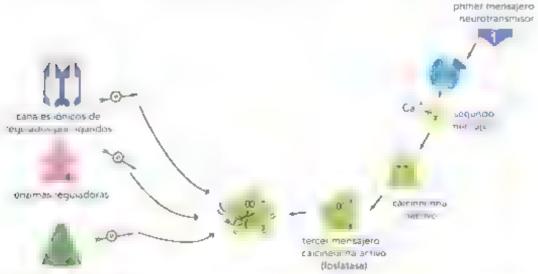
Más allá del segundo mensajero hasta una cascada de fosfoproteinas que devencadena la represión génica

La función fundamenta, de la célulo que la neurotransmisión basco frecuentemente mod ficar es la expresión de los genes, ya sea activando un gen o desactivandolo. Las cuatro cascadas de tra isducción de seña, mostradas en la Figura 1. Hacaban con la última majécula influyendo en astranscripción de genes. Ambas cascadas desencadenadas por los neurotransmisores se muestran actuando sobre el sistema CREB, el cua, reacciona a la fostoriación de sus unidades reguladoras a la transcriba en la Fig. a con 1. 1818 signocia protesna unida al elemento de respuesta AMPc, un factor de

El tercer mensajero quinasa pone, as fosfatasas en las proteinas fundamentales



El tercer mensajero fosfatasa deshace lo que las quinasa crean. Quita las fosfatasas de las proteinas críticas



canal iónico regulado por voltaje

ng in a 2.20 El tercer mengajero fosfatasa elimina fos fosfatos de las proteínas fundamentales. En cindraste con la figura antenor el escal impostas o aqui el ena fratasa, enquentama eletima proposios atos in la escapio temas fales in en ros labares de en escapidade por lugandos los canades con os esquados por voltajes y otras diversas engimas seguladosas, la gliminación de las grupo los fato de asigunas fosfopotenes as activa; en otras, esto las deja macrivas.

nauscripción en el nucleo celular capax de activar la expresión geolca, especialmente un giupo de genes consolidos como genes inmediatos o genes precioces armediatos. Cuando los receptores acopiados a la proteina Guartiva la proteina quanasa A, esta enzuna accivada se estassidar dentro del nucleo celular y adherir un insinto sobre CREB, activando asi este factor de especión y cumando la activación del gen proximo levo a la expresión genea primero como ARN y membración proteina codificada por el gen.

enriosamente esto es también posible por los receptores acoplados a tos canales tónicos que potenciais. los myeles intracelmares de segundo mensajero carciopara activar CRES a través de su fosfordación. Una pragna conocida como calmudalina, que interrectiona con el carcio, puede Jevar a la activación de ciertas. quinases hamadas proteinas quinasas dependientes de culcio culmodol na (logura 1/11). Se trata de una enzuna totalmente distinta de la fosforillasa mostrada en lus Figuras 1 9, 1 17 y 1 19. Agm, se activa um qui nass. y no una fostatasa. Cunado es activada, esta quinasa nuede trisigidarse dentro del núcleo celular y, al igualque una quinasa activada por el sistema de protelas G. anadic un grupo fosfuto al CREB y activar este factor. de cranscripción de manera que se desencadena la expressin del gea.

Es importante tener en cuenta que el calcio es un cimaz de activar tunto las quinnsas como las fosfatasas. Hay un rigulsimo, aunque a veces confuso, conjunto de quanusas y fosfatasas, y el resultado neto de la acción del calcio depende de los mustratos que son activados, porque los distintas fosfatasas y quanasas tienen como objetivos sustratos muy distintos. Así, es importante teneren cuenta la cascada de transiducción de señal especificaen cuestión, y también las fos/oproteinas especificas que acitian como mensajeros en la cascada para entender et neto efecto de varios cascados de transducción de . peñal. En el caso ilustrado en la Figura 1-11, el sistema de proteina G y el sistema de canales iónicos trabajar. Juntos para producir mās quinasas activadas y asi mās. activación de CREB. Sin embargo, en las Figuras 1-9 y de ra 1 16 a fa 1 19, trabajon de manera opuesta.

Los genes también aon el objetivo final de la cascada de transducción de señal de hormona plasmada en la Figura 1-11. Algunas hormonas --como estrógenos, aroideas y cortisol- actúan en los receptores citoptásmicos, aé unen a ellos y producen un complejo receptor nuclear hormona que se sitúa en el núcleo celular, encuentra elemensos en el gen al que puede inflor (llamado elementos de repuesta hormona, o ERHs) y actúa como un factor de transcripción para desencadenar la activación de genes paíximos (Figura I-11).

E nalmente, un sistema de transducción de señales muy compucado, con nombres indescifrables para sus mensajeros de cascada de señal posterior, es activado

por las neurotrobinas y moteculas relacionadas. Lo act vijeton de este sixtema por medio de los primeros. mensajeros aeurotrolinas da luga, a la activación de engigias que són etayardarentemente quinasas. Da quinna activa a la otra hasta que li valimente una de ellas. losforila a un fuctor de transcripción del núcleo cebast. y comienza la transcripción de genes (Figura 1-11). Rases um proteina Li que activa una cascada de quanasas con nombres may confusos. Para aquellos con esperitadepartivo, con un interés por la especifica, esta cascada comigura con Ras que activa Raf, el cual fostorila y activa MEX (gainasti MAPapinasa FRX) profet ili quantiaactivada por mitogeno/quinasa regulada por la seda. extracelular), que activa FRK (la propia quinasa regulada por renal extracelular) RSK (quinasa S6 ribosomal, MA K (la propta quinasa MAP), o GSK3 (glucogeoosintasa guanasa. Ilevando finalmente a cambios en la expresión de genes. ¿Un tanto luxo? En reolidad no extan retevante sober los nombres sino recordor que las neucutrofinas desencadenan una importante via detransonicción de señal que activa entimas quinasas, una detrits de la otra, cambiando finalmente la expresión de genes. Merece la pena saber esto, porque esta via de transducción de señales puede ser responsable de la expresión de genes que regulari muchas funciones básicas de la neurona, tales como la sinaptogénesis y la supervivencia de la célula, también los cambios plasticos necesarios para es aprendizaje, la memoria e inclusaexpresiones de la enfermedad en distantes circuitos cerebrales. Tanto los fármacos como el enturno actuansobre la expresión génica de formas que solo ahora. empezamos a comprender, incluyendo el córno estaacciones contribuyen al origen de la enfermedad menta. y al mecanismo de acción de los tratamientos eficaces

Micotras tanto, es muy importante darse cuenta de que una ampita variedad de genes son el objetivo de estas quatro vias de transducción de señal. Estos van desde los genes que hacen las enzirsos sin éticas para los neurotransmisores, a factores de crecimiento, proteínas del citoesqueicto, proteínus de adhesión celuiar, canales iónicos, receptores y las propias proteínas de señalización intracelular, entre otras muchas. Cuando los genes seexpresas por estalquiera de las vias de transducción de seña, mostradas en la Figura 1/11, esto puede llevas a la fabricación de más o menos contas de cualquiera de estas. proteinas. La ríntesis de lales proteinas es claramente un aspecto clave de la neurona en el ejercicio de sus muchas. y variadas funciones. Muchas respuestas biológicas diversas son llevadas a cabo dentro de penronas que alteran la conducta en las personas debido a la expresión de genes que se activa por las cuatro cascadas. de transcion, impresensa in project history upical les uncluyen la straptogénesis, el fortalecimiento de una sinapsis, la neurogénesis, la apopiosti, el incremento o descenso de la eficacia en el procesamiento de la

información en los circuitos conticales las respuestas conductuales como el aprendizaje la respuesta a redepresiva a la adiridad de la como anticaperesivos, la reducción de sintomas que la psicoterapia, y posibiemente incluso la producción de una enformedat mental

Chimo quaminiti absmis on desenci-dona. In impressión génica

¿Cómo expresa el gen la proteina que cod hea? La exposición anterior ha mostrado cómo el "pony express" moiecutar de la transducción de senal lleva un mensaje codificado con una información quirosca desde el complejo receptor-neurotransmisión, el cual pasa de sin júnete moiecular a otro hasta que es entregado en el buzón de la fozfoprotetha adecuado (Figuras 1-16 a 1-19) o en el buzón de DNA en el genoma de la neurona postsuraptica (Figuras 1-11 y 1-20 a la 1-30). Dado que la forma más potente de uña neurona para alterar su función es cumbián los genes que son activados o desactivados, es importante entender los mecanismos molecularea por los cuales la neurotransmisión regida la expressión génica.

¿Sobre cuintos genes potenciates puede actuar al neurotransmissón? Se cascala que el genoma humano contiene aproximadamente de 20.000 a 30.000 genes locatizados en 3 miliones de pares base de ADN en 23 cromosomas. Resulta mercibie sin embargo, que los genes ocupen solo un pequeño porcentaje de este ADN. Al restante 96% dei ADN se lo sona denominar "ADN de desecho" ya que no confica proteínas, pero a ma se sabe que estas secumos de ADN son funciamen ales en la regulación de la expresión o el ullencio de un gen. No solo es el número de genes que tenemos, ne trata de cómo, con qué frecuencia y bajo qué circuostancias se expresan lo que parece ser el factor más importante en la regulación de la función

neuronal. Se cree que estos onstatos actores de la expresión genica familitên están de cás de las actiones de los farmacos psicotropicos e de los inecanismos de los rashocios psiquiamicos del sistema norvieso y en ca

Mecanismo molocular do espresson georea. La netirotransmision quintica convierte la ocupación del recepior por un neuro) ansmisor en la creación del tercer, cuarto y sucesivos mensajeros que finalmente impuisan los factores de maiscripción que activado los genes (fugiras 1-20 a la 1-30). La mayora de los genes (legen dos regiones, una región codificación y otra reguladora, con potenciadores y primotores de la transcripción de genes (por ej., transcripción del ADN en ARN) (Figura 1-20). La región coordicación es la plantilla durecta para producir su correspondiente ARN. Este ADN puede ser trascrito en su ARN con la ayuda de una enzima llamada ARN polimentas. Sin embargo, la potimerasa del ARN tiene que ser activada o no funcionara.

Afortunadamente, la región reguladora del genpuede hacer que esto ocurra. Tiene un elemento potenciador y un elemento promotor (Figura 1 20). que pueden iniciar la expresión génica con la ayuda de factores de transcripción (Figura 1/21). Los mismosfactores de transcripción pueden activarse cuando se foxforilan, lo cual les permite unirse à la région : reguladora del gen (Figuro 1/21). A su vez, esto activala ARN polimerasa, y la parte codificadora dei gense transcribird a si misma en su ARN mensajero (Figura 1, 22). Por supuesto, una vez trascrito, el ARN continúa con la *traducción* de si mismo a las proteinas. correspondientes (Figura 1-22). Sin embargo, hay una cantidad importante de ARN que nunca se traduce en proteinas y en su augar ejerce funciones regulatorias talcomo se explica à continuación.

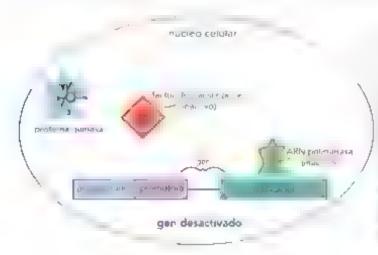


Figure 1-20 Activación de un gen, parte 1-el gon está inactivo. Los elementos de la activación de un gen mostrados aqui incluyen la entima. proteine quinese, un factor de transcripcion, un tipo de proteina que ptiede activar un gen: ARN polymeress, in regards give a storigal PRN. desde el ADN cuando le Nace, a transitr ol ión del genilla: legis ner regulationar de ADNs alter two larger pro the in history mountains y mali sente of incl. . gen a la gen on la fillar esia nomi ado porque e faito, de transi i pción no ha side rodings are valle F. ADN para outgen contiene tanto una zona reguladora como otra codificaciora. La región reguladora beneun element o patient also y one largenetic que pueden mun la expresion de génicilarido interarbanción la lacora la anstrución at um lacora lacora dineramente tanus: als er si ARM correspondiente una véz que e genes activido.

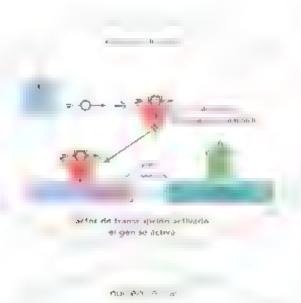


Figura 1.23. Activación de un gan, parte 2. Ai tratobis de un gen, parte 2. El factor de usascripción abora se enquentra activado perque las sido fosfonlado por la proteína questas, permitrendote utense a la región reguladora del gan.

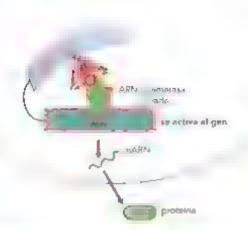


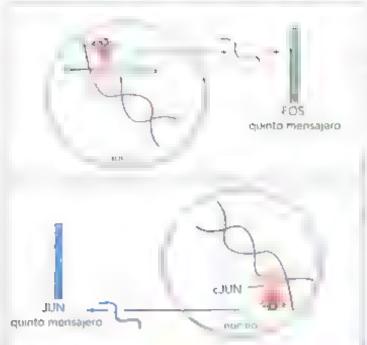
Figura 1-22. Activación de un gen, parte 3. El propio gen esta ahora activado porque el factor de transcripción de ha unido a la región reguladora del gen, activando de enzima ARN polimensa. Así al gen es traccino en ARN mensajero imalfili), el cual a su vez es traccino a ser mai activación de en gen contrato o producto de la activación de em gen contrato.

En ercer mensajero activando un factor de transcripción para un gen pracoz



in in Gen precovi finitediate Aguire i prins 50% in idits in genes precoules intended Aqui se muestra in tendel mensagere include a un ractor de rancerpoidnio unitalità mensagere rapaz de adivar a si visco sun que precoz

A gunts genes son como idos como genes precides or no aras lega a 24, la terano mores extranos no may cosa agaras 24, 25 y perfenecen a ma fortuna naritada e reroalleras de reocinas, organa 253 Estos genes funcionan como fuerzas de respues a capida a la elluada de internet anacionar como las practeras avalizadas as frente por delarte el restricte la tropa. Tales increas de gespbeggie rapido de los genes



panel superior, un factet de transcribeión mité recivando al gen precos inmediato cFos y fil.

gen cFos está suendo activado into gen precos está suendo activado into gen precos está suendo activado into gen precos produce su produces al proteina, Juli, como se muestra está está parte interior del panel, Se puede considerar que Fos y Jun con quimbos mensagenos

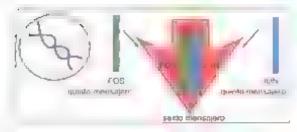
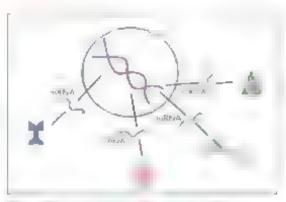




Figura II 29 Los genos protectes activan a los genos arunos, parte Z. Una vez sintefizadas los proteínas Fosy Jian estas pueden autos mutualarismo como socios y producir una proteína combinada Resulun, que actuará como factor de transcripción sexte incessagen parallos genos tardios.



Firm a paragramos prendes activas a los games (aidios, parte 3 % activi de 1 a minimos de protechas llamacas cremi esta de le mina 6 kijunto de cascripción prende esta de lecuma formació por los productos de la game entre le inflat y for antivarios into a la vivia di parte entre le inflat y for antivarios into a la vivia di parte entre le inflat y for antivarios into a la vivia di parte entre le grando que entre per la aprilimação antivado más tande que los outos se dum mina gen la ridio As los genes prendes am lan a los genes tandidos quando los productos de los jeles prendes entre la las que entre la partir de la parte de que tandido de la partir de per tante para de sua um producto la la constitución de contratorio de la contratorio de contratorio.



reserva 1.27. Ejemplos de activación do gones tardios Un secreptos interiors ma lacial de lacomismo recretario o y un larial for lo limite expressión de colo à la lacomismo de los respectivos genes. Tales productes de los genes untinspon modificando la tigriquian neuronal discanto inochas noras o dias.

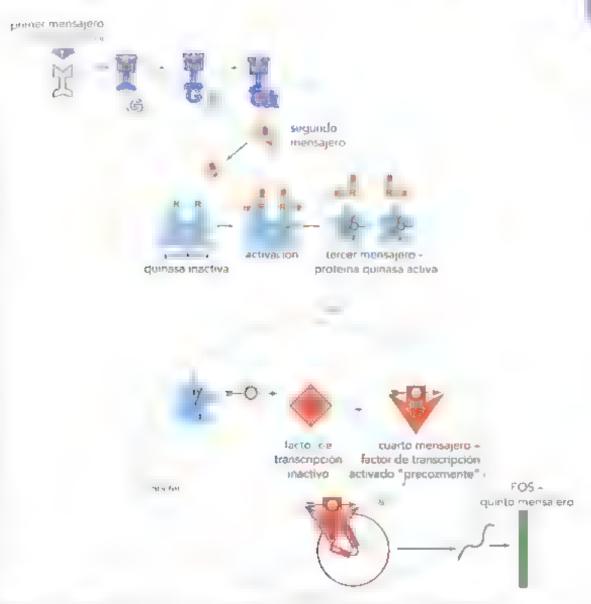
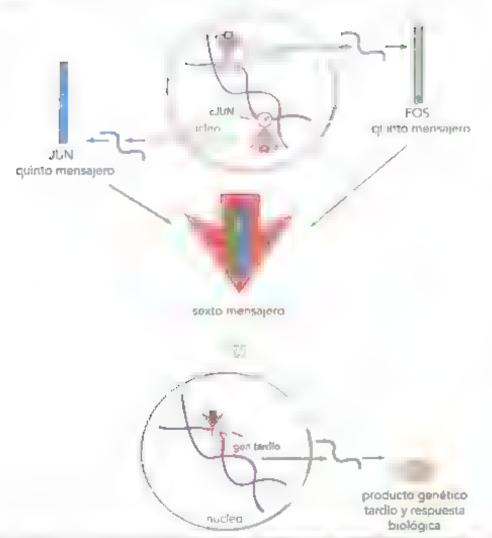


Figure 1-26 Regulación génica por neurotransmisona. Esta rejulta resume ut regulación de un gen por neurotransmisoria, desde al neurotransmisor extracelular porter mensajaro hasta el se el mensajaro intracelular, a la proteína que na intercentación cuarte mensajaro, a la proteína que los el producto génico de un gen precoz.

precoces inmediatos son las primeros en responder a la señal de neurotranscussión fabricando las proteinas que codefición. En este ejemplo, las proteinas Jun y Fos vienen de los genes chun y cFos (Figura 1 24). Se trata de proteinas nucleares, es decir, viven y trabajan en el vacieo. Se activan a los 15 minutos de recibir una ticurotransmisión, pero solo duran de media boro a una hora (Figura 1-10)

Cuando Jun y Fos se asocian, forman un factor de transcripción de tipo cremallera (Figura 1-25), que a su vez activa muchas clases de genes con un inicio de acción más tardio (Figuras 1-26, 1-27, 1-29). Así, Fos y lun serven para despertar un ejército de genes inactivos mucho más grande. La selección o "reclutamiento" de los genes soldados "tardios" para activar el servicio de sos genesicos depende de una serie de factores, entre los



tenum. Y Activación de un gen tardio. Esta ligura sintetua el procesto de activar ón de un junt asidio. In a parto supersor los genes presocas innechatos afes y autor son expresidos y se inmanistra producto de protecios quanto inneciajore. Foi y Juni Alicanteriorio, se crea un factor de transcripción una crematera de legio por la cooperación de E. Juni, embinandose pasa formar el estadimente está late, de carsa quinte para a cooperación de la vanta como establido a autorissión de su propia producto génera y la responsta benegles desena demada por el producto designes tambo.

cuales no deja de ser importante qué neurotransmisor está enviando el mensaje, con qué frecuencia se manda y si este funciona en colaboración o en oposición con otros neurotransmisores comunicandose con otras partes de la misma neurona al mismo tiempo. Cuando Fos y min se asocian para formar el factor de transcripción de leucina de tipo cremallera, esto puede dar lugar a la activación de genes para producir cualquier cosa que podamos imaginas, desde enzanas hasta receptores pasando por proteínas estructurales (ver Figura 1-27).

En resumen, es posible seguir los eventos desde la neurotransmisión del primer mensajero hasta la transcripción de genes (Figuras 1, 9, 1-11, 1, 28, 1, 29). Una vez que se forma el segundo mensajero AMPs desde su primer mensajero neurotransmisor (Figura 1, 28), puede interaccionar con un tercer mensajero ploterna quinasa. Fij ANP escado se une a la verxión mactiva o durmiente de esta enzima, lo despierta y de este modo activa a la proteína quinasa. Una vez despierta, el trabajo de la proteína quinasa.

tencer mensajero consiste en achivar y los factores depages of on festor landoies (Figure 1-28). Fito le lince y apando directamente al nucieo ceta ar y encontrando. un factor de transcripcion latente. Adamendo un tostato al factor de transcripción, la proteina quinasaes capaz de "despertar" a ese factor de transcripcion y formar un cuarto mensajero (Figura 1, 28). Una vezun factor de transcripción es despertado, se un ra a los gener y dará lugar a la sintesa de prote nas; en este caso, e producto de un gen precoz immediato, que funciona como que in mensaiern. Dos de tales productos genicos se oner para formar otro factor de transcripción act vado, un sexto mensajero (Figura 29). Finalmente el sexto mensajero produce la expresión del producto de un gen tardio, el cual se podría considerar cumo ga producto proteínico séptimo mensajero del genactivado. Este producto de gen tardio entonces Cherviene en alguna respuesta biologica importante para el funcionamiento de la neurona.

Por supuesto, las cascadas moleculares inducidas. et rotransmisores dentro del nucieo celular dan na cambios na salo en la sintesis de sas propios receptores sono también en la de muchas otras proteinas postsināpticas importantes, fachiyenda environs y receptores para otros neurotransminores. Si tales cambios en la expresión de genes llevag a combius en conexiones y en las funciones que esasconcatones lievan a cabo, es fácil entender cómo los genes queden modificar la conducta. Los detalles del funcionamiento nerviosa y por tanto, la conductacenvada de este fu acionamiento- son controlidos. per genes y los productos que ellos elaboras. Dadoque los procesos mentales y la conducta que ellos provocan vienen de las conexiones entre las neuronas en el cerebro, los genes ejercen un importante controlsobre la conducta. ¿Pero puede la conducta modificar los genes? Ciertamente, tanto el aprendizaje como las experiencias del entorno pueden alterar la selección de los genes que se expresan y así dar lugar a cambios. en las conexiones neuronales. De este modo, las experiencias humanas, la educación, e incluso a parcoterapia pueden combiar la expresión de los genes que a teran la distribución y la "foctaleza" de determ nudas conexiones ainapticas. A su vez, cato auede producir cambios a largo plazo en la conducta. causados por la experiencia original y mediados. por los cambina geneticos desencadenados por esaexperiencia original. Ast, los genes modifican la conducto y la conducto modifica los genes. Los genes no regulari directamente la función neuronal. Más bien, ellos regulan directamente las proteinas que cream el funcionary ento neuronal. Los cambios en la función tienen que esperar hasta que ocurren los Cambios en la síntesis de proteinas y que los eventos que ellos causan empiezan a tener lugar

EPIGENETICA

La genetica es el codigo de ADN por el que una célula sepuede transcribir a tipus específicos de ARN o traducir. a proteinas concretas. Sir embargo, el mero becho de que hava más de 20.000 genes en el genoma hamano. Ho amplica que cada uno de los genes llegue a ser expresado. metuso en el cerebeo. La epigenética es un sistema parajeloque determina si un gen determinado se convierte er su-ARN y proteina específicos o si, por el contrano, quedaignurado o súenciado. Si el genoma fuera el léxico de todas las "patabras" de la protetra, el epigenomo seria un "rejato" fruto de la colococión de "esas palabras" en un hilo azerativo coherente. El lexico de todas las proteinas potenciales es el mismo en cada una de las más de diez. mil millones de nesaronas del cerebro, al igual que lo ex encada son de los más de 200 tipos de células del organismo. Así, el argumento de cómo una neurona normal pasa a ser una netrona con mai luncionarmento en un trasfornopsiquiátrico, y de cómo una neurona se convierte en una neurona en lugar de una célula hepática, es la selección de que genes específicos se expresan o se salencian. Además, las neuronas con mal funcionamiento reciben el impacto de genes heredados que tienen secuencias nucleotidas anormales, que de expresarse, contribuyen a los trastornos. mentales. Así pues, el reisto del cerebro depende no solo de las genes heredados sino también de la posibilidad de que lleguen a expresarse genes anormales, o incluso de que lleguen a expresarse genes normales cuando debertan quedar silenciados, o que sean silenciados cuando deberíanser expresados. La neurotransmisión, los proptos genes, los farmacos y el entorno regulan la selección de los genes que se expresan o que quedon silenciados, y por lo tanto todoesto influve en al el relato del cerebro resultará una historia. convincente como el aprendizaje y la memoria, una tragedia l'amentable como el abuso de drogas, reacciones de estrés y trasformos psiquiatricos, o una mejoría terapéntica de an tradorno psiquiátrico mediante medicación o psicolempia.

¿Cuales son los mecanismos moleculares de la epigenetica?

Los mecanismos epigenetions activan y desactivan los gertes al modificar la estructuro de la cromatina del núcleo celular (Figura 1-30). El carácter de una célura viene fundamentalmente determinado por su cromatina, una sustancia compuesta por nucleosonias (Figura 1-30). Los nucleosonias compuesta por nucleosonias (Figura 1-30). Los nucleosorias non un octeto de proteinas llamadas historias, en torno a las cuales se envuelve el ADN (Figura 1-30). El control epigenético sobre la lectura de un gen (es decir, su expresion) o su no lectura (silencio), se togra modificaciones químicas que pueden hacerlo se saciuye no atoto la metanción, sino lambien la acetilación, la fosfocilación, y otros procesos que son regulados mediante la neurotransmissión, los fármacos y el entorno

(Pigura 1-30). Por ejemplo, cuando el ADN o las historias sun metivados, se conde

acceso de los factores de transcripción molecular a los regiones promotoras de ADN: como consecuencia, el gen de esta región queda aleuciado, y un es expresado, de modo que no se fabrica nongún ARN to proteína (Figura 1-30). El ADN silenciado sopone características moleculates que no forman parte de la personalidad de una celula detes modos.

Las historias son metiladas por enzimas denominadas histono metili ransferanas, y esto es revecido por znzimas denominadas historia deimetilasas "Figuza- La metilación de los historias puede súcaciar ros. genes, quentras que la desmet lación de historias puede activaçãos. El ADN también poede ter met ado, y estotambién silencia los genes. La desmetidación de ADN 10 revierte. La metilación de ADN es regulada por enzi nas-ADN metiltrunsferasa (DNMT), y la desmetilación de ADN por enzimas ADN desmet lasa (Figura 1, 30). Existen muchas furmas de enzimos metiltransferaso, y todas marcan sus sustratos con grupos metilo donados. de li metilitolato via Si udenosili metionina (SAMe). (Figura J. 30). Cuando la neurotransmisión, los fármacos o el entorno afectan a la metilación, esto regula la expresión o el silencio epigenético de los genes.

La metalzión de ADN también puede, eventualmente, dar lugar a desocetilación de historias mediante la activación de engimas denonamentas historia desocetilisas. (HDAEs). La desacetilación de historias también tiene una acción silenciadora sobre la expresión génica (Figura 1-30). La meritación y desacetifación condensan la cromatina como si se cerrara una compuerta molecular. Esto evita que los factores de transcripción accedan a las regiones promotoras que activan los genes; así, los genes quedan silenciados y no se transcriben a ARN ni se traducer a proteínas (Figura 1-30). Por otra parte, la desmetilación y la acetilación hacen justo lo contrarto: descomprimen la cromatina opnio si se abriera una compuerta molecular, y asi los factores de transcripción pueden llegar a las regiones promotoras de genes y activados (Figura 1-30). Los genesactivados pasan así a integrar la personalidad molecular de una cetara determinada.

Cámo la optigenetica montener el statu que de una Algunas enzonas intentan mantener el statu que de una célula, como la DNASTI (ADN metilitaresferasa I), que mantene la metiliación de áreas específicas de ADN y miantene en silencio a diversos genes durante toda la vida de la célula. Es decis, este proceso mantiene una neurona como neurona y una célula hepática, eschaso cuando una célula se divide en otra. Se cree que sa metilación es mantexida en los genes que la célula no necesita, incluso amuno, otro tipo de cetala pueda necesitarios

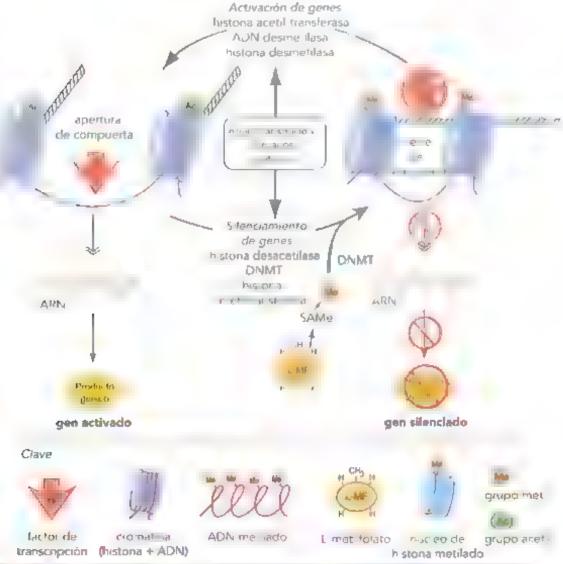
Ses y a person que nota ver que ana clusa que cara diferenciada, es patrón epigenético de activación y

silencio permaneria estable durante el periodo de voda de esa célula. Sin emba yo, altora se sabe que haydiversas circumstancias en las que la epigenetica poditiacambiar en neuronas maduras y diferenciadas. Avinque ciertamente, el parrón ejugenetico de una neurona queda. establecido durante el neuro desarro po para dur a cadaneurona su propia "personatidad" de por vida, alioraparece que el hilo argumental de alguntas neuranas sebasa en sus respuestas a los experiencias narradivas a lolargo de su ciclo vita, con un arco de voriación de carácter. dando lugar así a Auevas alteraciones en su epigenoma. Dependiendo de in que acomezca a tina neurona (como abaso infanta, estres adulto, deficiencias alanemarias, nuevos encuentrus productivos, psacoterapia, abuso de sustancias, o medicaciones patentrópicas), ahora pareceque los genes amenormente silenciados pueden volverse. activos y/o los genes anlenormente activos pueden quedar adenciados (Figura 1-30). Cuando esto ocurre, puedendarse desarrollos tanto favorables como destavorables en el caràcter de las neuronas. Los mecanismos epigenéticos favorables pueden ser desencadenados para permitur. el aprendizaje dei individuo (por ej., formación de la memona espacial) o para experimentar las acciones terapénticas de agentes psicofarmacológicos. Por otraparte, jos mecanismos epigenéticos desfavorables pueden desencadenarse de modo que el individuo desarrolle. una adicción a los fármacos de abuso o que experimente. formas diversas de "aprend zaje anormal" como cuando. se desorrolla condicionamiento del miedo, un trastorno de ansiedad, o un estado de doior cronico.

El rondo en que estos mecanismos epigenéticos llegan a la escena del crimen sigue siendo un inquietante misterio neurobiologico y psiquastrico. Sin embargo, toda una region de detectives científicos trabaja en istos casos y está empezando a mostrar el papel mediador de los de los niecanismos epigenéticos en los trasformos psiquiatricos. También existe la posibilidad de que los mecanismos epigenéticos sona aprovechados para tratar adicciones, eliminar miedos, y prevenir el desarrollo de estados de dolor crónico. Incluso sería posible prevenir la progresión de la enfermedad en trasformos pasquiátricos controla esquisión de que "antes de que la trama se complique" y que el trasformo quede irreversiblemente establecido y encamenado sin solución hacia un destano no descuble

Uno de los mecanismos para cambrar el statu quo de los parones epigenômicos en una cétula madura se basa en la metilición de ADN de nuvo mediante un tipo de enzima DNMT conocida como DNMT2 o DNMT3 (Figura 1-30). Estas enzemos actuan sobre genes neuronales para silenciar a los que asteriormente se encontraban activos en una neurona madura. Por supuesto, la desacetifación de historias cerca de genes anteriormente activos tendría el mismo efecto (silenciarlos), y esto viene facilitado por las enzimas

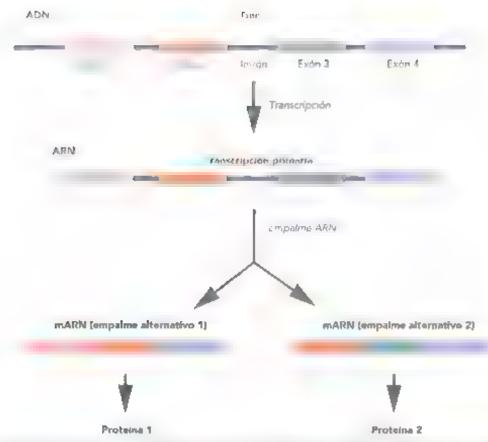
Activación y silenciamiento de genes



Activación y subseciamiente de genes da compositiva motor utales se abuns restante acet a luci y or decimentación de le lucia, per nativada a final tudos de frascisión en el acetta de la genet y atra el minito las lempredas inclinaciones en el estante de mediante desa estánción y lucidad no que apart le dominito de media. Affile de sacionado te lucidad en el final en el estante de las estantes de la estante de la estante de la contración de la estante de la es

is normaned as best on a description of the same description of the de

se lesarron a un tras lirao perquiacie o? Esta parte de la historia sigue sie en un introdución son la perceixa e ha avanzade mechanici occiosantes frabanis de investigación con los que se espera comprender como algunos relatos neuronales evolucionan la lacinivertición de tragedhis parquiatere is les as live i gación es sucuenticia a consensado para que se puena llega, la recentoria la historia.



Enguia Empalma alliernativa. Charido el ADN se transcribe en ARN metroagens (ARNm) se denomina danscripción primaria. A continuación, el transcribe primário puede l'adución en el que el ARNm se empalma con madas secciones reorganizadas o aliminadas por completo foto significa que un yen procio dia rugio y osas de inquisidadas por completo.

de muchos trastornos paiquiatricos gracias a la afteración terapétolica de la epigenética de actores neuronales fundamentales y así llegar a un final feliz.



UNA BREVE NOTA SOBRE EL ARN

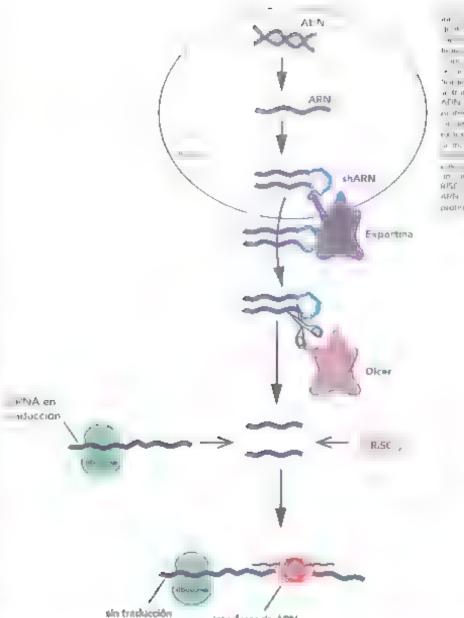
Empalme alternativo

Como ya se ha mencionado, el ARN que cod fica nuestros 20.000 genes se sama ARN mensajero (ARNin) y ative de intermediario entre el ADN y las proteinas. Aunque podría parecer que muestros 20.000 genes sólo producarian 20.000 proteínas, no es así, Resulto que la transformación del ARNim en proteinas es un proceso simular al que se da cuando un productor de cine antiguo hace cime. Es decir, el ARNin graba la acción del ADN de la misma manera que el estudio cinematográfico revela fielmente la peta, na exactamente como se grabó inicialmente. En el caso de la transcripción del ADN este "primer borrador" se denomina transcripción primaria (Figura 1-31). Sin emburgo, al igual que el material en bruto de un rodaje

cinematográfico no se "traduce" directamente en una seficua, en muchos casos, el ARNm "bruto" tampoco setraduce, amediatamente en una proteina. Ahora viene la parte interesante la edición. Resulta que el ARNinpuede ser "empa, mado", de forma parecida a como un productor de cine edita y empalma la pelicula una vezque ha terminado el rodaje en directo, organizando los empalmes en diferentes secuencias y dejundo algunas en el suclo de la sata de montaje. En el caso del ARNm. empalmado, estas secciones no se traducirán en proteínas (Figura 1-31). Este "empalme alternativo" significa que un gen puede dar Jugar a muchas proteinas (Pigura 1-31). al igual que una película puede tener diferentes finales o ser editada en un corto. Así, gracias en porte a la edición del ARN la verdadera diversidad niolecular del cerebro esnotablemente mayor que nuestros 20.000 genes.

ARN de interferencia

Hay formus de ARN distintas del ARNim que se conocen abora y que no codifican para la sintesix de



interferencia ARN

4 45 ea par en in al 0.304 TUGE entire s h 15. Samuelo. NISC. du d aletta. tally a some a the position a

450 40

deale a ph

99-51

10 151 111111

h 16 11

410

had to a State

professas de la sintesis, sino que tienen funciones teguladoras directas. Entre ellos se encuentran et ARN phosomico (ARNr), el ARN de transferencia (ARNt) y el ARN nuclear pequeño (ARNn), junto con un grannúmero de otros ARN no codificantes (por ejemplo. los ARN de horquilla pequeña porque tienen forma de horga da, a veces también damados microARN miARN] ARN de interferencia (tARN); y ARN pequeño de interferencia (siARN).

Cuando ins miARN se transcriben a port e del ADN, no se traducen en proteinas. En au lugar forman circuitos de horquilla y luego sun exportados al citoplasma por la enzinsa exportina, donde son cortados en trozos por una enzima llamada "dicer" (Figura 1-12), Las pequeñas trozos de ARNi se unen entonces a un complejo proteicoflamado RISC, que se une a su vez ai ARNos para inhio. La stotesis de proteinas (Figura 1-32). Ast, las formas de ARN pueden conducir tanto a la sintesis de proteinas como a su

bloqueo. Es posible que en el Juturo la terapetntil da Jaw ARN, para (ribibir la vittesio de profesias en trastor, pos genèticos, copio la enfermedad de Humangton

RESUMEN

¿2 lector ya habrá asimilado que la neurotransmisión química es la base de la psicolarmacologia. Yay muchos neurotransmisores y todos las neurotransmisores en la neurotransmisión clásica asimétrica, desde la presináptica haza la postsiológica. Tales neurotransmisiónes presináptica haza la postsiológica. Tales neurotransmisiónes presinápticas hasta postsinápticas en el billón de sanapsis del cerebru son fundamentales pará la neurotransmisión quimica, pero tambien hay cierta neurotransmisión hetrógrada desde la neurona postsináptica hasia la presináptica. Otros tipos de neurotransmisión, como la neurotransmisión de volumen, no requieren la catervención de sinapsis en absoluto.

l'ambién debe quedar claro el concepto de las elegantes, amque comprejas, cascadas moleculares desencialenadas por un neurotransmisor, con la transferencia molécula a moiéculo de este mensaje transmitido dentro de la neurona que la necibe, alterando fanalmente la maquinaria bioquarinca de esa célicia para actuar conforme a las instrucciones del mensaje que le fue enviado. Así, la función de la neurotransmisión química no es tanyo el tener un tieutotransmisión presináptico que se comanique con sus seceptores postsinápticos, sino el disponer de un genoma presináptico que comerse con un genoma postsináptico de ADN a ADN, del "centro de mando" presináptico al "centro de mando" postsináptico y a la taversa.

El mensaje de la neurotransmisión química es transferido por cres ratas "pony express moleculares" secuenciales. 1) una ruta de sintesis del neurotransmisor presinàptico desde el genoma presinàptico a la sintesis y almacenamiento del neurotransmisor y enzimas y receptores de apoyo; 2) una ruta postsinàptica desde la ocupación del receptor a través de los segundos mensajeros durante todo el recorrido hasta el genoma, el cual activa los genes postsinàpticos; y 3) otra rota post maplica qui como el cial la mos genes pusta napticos como el la capación como una cascada molecular de consecuencias bioquímicas a lo largo de toda la neurona transcriptica.

El rector habrá comprendido abora que la neuroi ronsmistón no acaba cuando un neuroi ransmisor se une a un receptor, o incluso cuando los flujos de jones

rán sido álterados o cuando sé han creado foi sugundos нензајетов. Este tipo de even за етрискат у асаланrodos en cuestión de milisegi adox/segundos tras la aberación del neurotransmisor presinaptico, fil objetivo bital de la neoratransmisión es alteras las actividades. limitas de la neurona postsmántica objetivo de una forma profunda y duradera. Dado que el ADN postsináplico tiene que esperar hasta que los mensajeros del "pony express" nunecular regnen desde sus receptores postsinopticos, a menudo situados en las dendritas, hastales fosfoproteinas que estan dentro de la neurona lo hasta. os factores de trascripción y los genes del núcleo celular. de la neurona postsindplica, puede llevar un tientpo hasta que la neuroteansmisión cumienza a ejercer su influenciasubre los procesos bioquintidos de las neuronas postsurápticas objetivo. El trempo desde la ocupación por parte del neprotransmisor hasta la expresión de los genes. es normalmente de horas. Además, dado que el últ momensagero desencadenado por neurotransmisión llamado factor de transcripción-solo inicia el comienzo de la acción del gen, se requiere anchaso mas tiempo para que la activación del gen quede completada por medio de la serie de eventos bioquámicos que desencadena. Estos eventos hinquírescos pueden empezar muchas horas o días después de que la neurotransmisión haya ocurrido y pueden darar dias o semanas una vez se ponen. eo marcha.

Ast, una breve ráfaga de peurotransmisión química. desde una neurona presinaptica puede provocar una profunda reacción postsigáptica que lleva de boras a dass para desarrollarse y puede perdurar de dias a semanas, e incluso toda la vida. Cada componente concebible de este proceso de la neurotransmisión química es susceptible. de modificación por medio de fármacos. La mayoria de las fármacas paicatrópicos actúan sobre los procesos que controlau la mentotransmisión química a nivel de los propios neurotransmisores, sus entimps y, especialmente. sus receptores. Los futuros fármados psicotrópicos actuação, sur duda, directamente sobre las cascadas bioquirmeas, particularmente sobre los elementos que controlen la expresión de genes pre y postsinapticos. l'ambién se sobe o se intuye que las enfermedades mentales y neurologicas afectan a estos mismos aspectos de la neurotransirtisión química. La neurona modifica dinamicamente sus conexiones unapticas a lo largo de su ciclo vita, en respuesta al aprendizaje, a las experiencias Violes a apropramation general and his combines apigenéticos, a los fármacos y a las enfermedades, siendo la neurotransmissión química el aspecto clave que subyace. en la regulación de todos estos procesos fundamentales.

, t 1 , , ; ;

on a milios tianque tadurés de hetare se y neuropóptidos? 35

Viansportadores vasiculares. Subtipor y función 35

Receptorus acoplados a la proteína G. 36
Estructura y función 36
Honoridos en grantes no en eller como arbitel ve de como eller a de como elle

again to their ropicion terrer medition of deelation te angiosticopians ductions in professional to respect to the application of the sections thre is he retransmisson for antoles present problems to the act and the teachers stations. spirite of or a research supplied of garage and a by impress i det in a som to the trapp was ma lopicis A pesar de que é la practica e maactual se emplean más de 100 fármacos esteotrópicos en les verbients me plage les une le Stelle d'ar · in an actor actor and poers fagor or action provides estos agenes to aperco es las recomamentes as for delibite entros resta abases percent opicits le orgo objet vo ago de jos transportadores de un Be about gara 1, Oh 1, can be this eceptates acoplados a as internas si vi so to an 1 m high su obje ive en las enzañas. Estas E mas le acción serán l'otidas el el Capitalo 3 Asia. or sole don har companies pocas zaras malecula ex i a le rot a sip sion e psicata l'acti ignific ede or they as you as subterior meran smostly are no deprácticamente todos los agentes psicofarmacológicos. is necessary lianas motor pares constituyen la base

de la denominación de no pascufarmacos. Es decir, existe invirme de moderno para imbrar a los pasema social mecanismo de acción farmacos que a por ciemplo, no idon del transporto de servicio de antagonesa de la dopamina D_p y antagonista de la servición a SET₂₀) en el mor se indica con conpentra non ciemplo, antacipresivo antipascatica, etc. La demonaración de los actos del moderno de los actos del moderno de la conciencia de la demonaración de los actos del moderno de la confusión de l

Por all mode facts que les modernes cantos generos, es para madas especiales de fais escenar modernes experiences de manda en la primera experience de metros especiales en mentar e experience des profes ministeres de que un prociente tempa una buieta respeciale. Para o especiales espec

TRANSPORTADORES DE NEUROTRANSMISORES COMO OBJETIVO DE LA ACCION DE LOS PSICOFARMACOS

Las membranas neur maies sirved dorma mente para mante let missa neur maies si mode messa la modificación de mas se mente mas se mente mas y el escape de aplecasos inte mas Novembrango.

Los cinco objetivos moleculares de los farmicos psicot opicos





transportador de 12 regiones transportembrana - 30% fármacos psicotropicos



 7 regiones transmembrana acoptado a printinto G
 30% fármacos piecotrópicos



Frama

10% de férmaços pucatrópicos



4 regiones transmembrana canal rómico regulado por ligandos – 20% fármacos psectrópicos



6 regiones transmembrana canal rónico regulado por ligandos ~10% fármacos psicotropicos

Entera e los objetivos muleiculares de los ramigicas pasestrupidos. Hay lob unos podas zonas de acción prochialos pala a la amplia vamidad de armato positificade lo applicado sinha pase ligar munta Aproximanamente un tien in de incidente la presonicamente como ibjetivo ente for el un installedes le depuis el applicado como emplear antique mes depuis en el mente de los estantes de el un respecto de los farmatos de acción de los farmatos de

se requiere una permeabilidad selectiva de la membrana para permitir simultaneamente la descarga y la captación de moléculas específicas en respuesta a las necesidades del funcionamiento celular. Un baen ejemplo de esto son los neurotransmisores, los cuales se liberan desde las neuronas durante la neurotransmisión y, en muchos casos, son transportados también de vuelta dentro de las neuronas presinajonas como or mecanismo. Je recaptación después de su liberación. Esta recaptación se hace para que el neurotransmisor sea reututzado en una neurotransmisión posterior. Además, una vez dentro de la neurona, la mayoría de los neurotransmisiones se transportan otra vez dentro de vesículas sinápticas para su almacenamiento, protección del metabolismo y uso unmediato en el empuje de una fusitra neurotransmisión

Ambos tipos de transporte de neurotransmisor - tanto la recaptación presinaptica como el almacenamiento vesicular- utilizan un transportador molecular que per enercio la supertare de la protenas con a sec regiones transmembrana (Figura 2-1A y 2-2). Es decir,

ios transportadores de neurotransanter tienen en comunia estractura de entrada y solido de la membrana 12 veces (Figura 2-1A). Estos transportadores son un tipo de receptores que se unen al neurotransmisor antes de transportario a traves de la membrana.

Recientemente, se han podido determinar detalles concretos de las estructuras de los transportadores de neurotransmisor esto ha tlevado a una propoesta de aubelasaficación de transportadores de neurotransmisor. Ast, hay dos subclases principales de transportadores de membrana plasmática para neurotransmisores. Algunos de estos transportadores son presinápticos y or os estar en las membranas y tales. La primera subclase se compone de los transportadores acoplados a social motar o y se la denom na latera de primes. SECE de portador soluble, e incluye transportadores para las monoaminas serotoriana, noradrenalima y dopamina (Tabla 2-1 y Figura 2-2A) así como para el neurotransissor GABA (ácido gamina atransportadores) y para el antimoácido glucina (Tabla 2-2 y Figura 2-2A).

1 2 2 2 Transportadores presinépticos de montamina

- Instanti	Translations insurante	amillo de genera	i ultrio endogen	Paley puriosis
Transpurtador de	TSER	SLC.6		
Transportador de noradre tauna	THE	\$LC.6	Noradienalina	Dopamina E proefina
frar spor ador de doparnina	†AD	SUCE	Dopamina	Notadrenalma Epinebioa A Jutanina

128.4. § 2 Transportadores de aminocidos y GABA deuronidas y gliales

1	(brevleture	Translation of the last of the	
Transportador de GABA 1 (neuronal y glial)			(ABA
Transportudor de CABA 2 (neuronal y ghal)	GAT 2	SLC 6	GABA bralanina
Fansprirtador de GABA 3 (mayormente gliai)	GAT 3	SLC 6	GABA 6-alamina
Transportador de CABA 4 también (lamado transportador de betaina (neuronal y gliaf)	GAT 4 BGT 1	\$LC6	GABA betains
Transponador de glicina 1 (mayormente ghal)	TG-1	SLC &	Glicina
Transportador de glicina 2 (neuronal)	TG-Z	SLC 6	Glicina
ensportadores de aminoácido exchatono 1/5	EAAT 1.5	SEC 1	L glutamato L aspartato

La segunda subclase comprende los transportadores de glutamato de alta afinidad, tumbiéo llamados familia de genes SECI de portadores solubles (Tabla 2-2 y Figura 2-2A).

Además, hay tres subclases de transportadores de vestuala sutáptica intracelular para necerotransmisores. La familia de genes SLC18 abarca taoto los transportadores vesiculares de monoamina (VMATs) para serotonina, noradrenadora, dopamina e histamiaa, como el transportador vesicular de acetilcolina (VAChT). La familia de genes SLC32 está compuesta por los transportadores vesiculares de aminoacido inhibidor (TVAAI). Finalmente, la familia de genes SLC17 está compuesta por los transportadores vesiculares de glutamato, tales como TVG1-3 (Tabla 2-3 y Figura 2-28).

Transportadores de monoamina Pamilia de genes 5006) como objetivo de fármacos psicotrópicos dos mecanismos de recaptación de monoaminas otraisas transportadores presinápticos únicos (Figura 2-2A) en cada neurona monoaminergica pero el mismo transportador vesicular en las tres neuronas monoaminergicas (las neuronas histaminérgicas también quilizan el mismo transportador vesicular) (Figura 2-2B). Es décir, para la monoamina serotonina,

Aunque las transportadores presmápticos hara estos tres neurotransmisores - TSER, TNE y TAD- aon unicos en sais secuencias de antinoácidos y afinidades de unión para las monoaminas, cada transportador monoaminérgico presináptico tiene una considerable afinidad por otras antinas dastir las a aquetas que correspondir es o propia neurona linha 2 — 451, c. a. a. Briss neu otras la nacien es transportar les e tarmicos están en el entorno de un determitado transportador monoaminérgico, fambién pueden ser la sportados ocultos en a neu una forma que en hacier do *mutostop* con cier vis transportadores que pueden llevarlos destro de la neurona.

Por ejemplo, el transportador de noradrenalina

(No trem an admidad amo opor el transporte de dopumina como por el de novadrenalina; el transportador





Transportador de serotonina



Transportador de noradrenaina Transportador de glicina



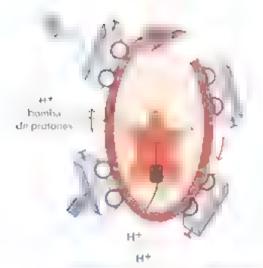
Transportador de dopemina



Transportador de GABA

Transportador de aminoacido excitato io

2. A ATPasa de sodio potavo. El transporte de mounos neurotransmisores rignico de la neurona presinaptica no es pasivo sono que mas highi fra, igra que entre a Fisia energia. e unionez a por la 64 de a la la librationa infendigina tris, lataria, lara enamen que junhimo se, conoce a veces nomo ia peniha de sodio La ATPara de codo polasso bombos sodio. communere luna de a neumna creando un gradiente de les mente Companies dessara sajos de cada maran aplando. a campionte has a presente nomanimo. En una su encola, euro tambien implicaret i of ansporte de cforce o y en al-quellas Caron ul cur altaresporte de potate. Alquinos ejemplos de tra protector de neurotransmisor incluyen el barrigoriador de ur it same. «ER), al tramportador de noradrenellos (TNE), el transportados de dopareina TAD, e hansportedos de GABA. 'GAT le transportador de glicina "Gily el transportador de aminoacido ex natoric. EAA E





du mondemuse (SHT_NE_DA, HA)



transportador yeseular de aminoácido inhibitogo (GABA)



de aceticolina (ACh)

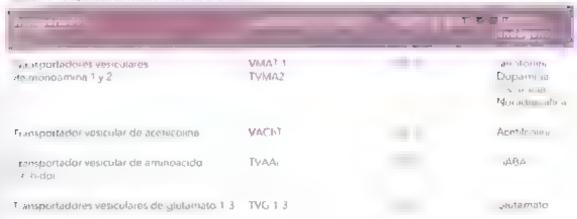


transportador vesicular de giutamato (glutamato)

de dopamina TAD tiene alta afinidad tanto por el transporte de anfetaminas como por el de dopamina, el transportador de serotomina TSER tiene alta afinidad tanto por el transporte de "éxtasis" (la droga de abuso 3,4-metilendiprimetanfetamina o MDMA) como por el de serotomina (Tabla 2.1).

¿Cómo son transportados los neurotransmisores? Las monoammas no son transportadas pasivamente

2.3 fransportedores vesiculares de neurotranemisores



gentro de la neurona presinàptica porque se requiere energia para concentrar las monominitas. genero de una neurona presináptica. Esta energia es sumunistrada por los transportadores de la familia. de genes SLCñ acopinado el transporte "cuesta abujo". de sodio (un gradiente de concentración atriba). con el transporte "cuesta arriba" de monoamana (un gradiente de concentración abajo) (Figura 2-2A) Asi, los transportadores de monoamina son realmente cotransportadores sodio-dependientes, en la mayoria de los casos, esto implica el cotransporte adicional del cloruro y en alguntis casos el cotramiporte de potasto. Todo esto se hace posible acoplando el transporte de monoanima a la actividad de una ATPasa sodio-potasso. (adenoung trifosfatasa), una enziroa conocida (ambiencomo la "bomba de sodio" que crea un gradiente descendente para el sodio, hombeando continuamente sixho fuera de la neuropa (Figura 2-2A).

Recientemente, se ha sugerido que la estructuro de la recipita de la acella SLC6 podría tener zonas de unido no xoto para la monoamina sino también para dos tones de sodio (Figuras 2-2A). Ademas, estos transportadores pueden existir como dimeros, o dos copias que trabajan juntas. Sin embargo, la forma en la que cooperan todavlo no se comprende bien y no se muestra en las figuras. Hay otros sinos de umón en este transportador -aúm no están bien definidos - para firmacon tajes como ios antidepresivos, que se unen al transportador e inhibem la recapiación de las monoamanas pero no se unen al suo del sustrato y no son transportados dentro de la neurona; así podemos decir que son alos téricos ("en otro sino o zona").

En auséricia de sodio, el transportador monaminérgico tiene poca afinidad por su sastrato monoaminérgico, de mode que no hay amón ni

al sodio na a la monoarnina. Un ejemplo de esto se nuestra para el caso del transportador de serotonina TSER en la Figura 2-2A donde aigunos "vagunes" de transporte henen los neumáticos desinflados, indicando fanto la fa, a de unión del sodio como la ausencia de union de la serotorima a su sitio de unión de sustrato, dado que el transportador tiene poca afiondad por la serotomaa en ausencia de sodin. El sipo abatérico para la unión de un arradepresivo. está también vacio (esiento delantero en in Figura 2-2A). Sin embargo, en presencia de iones de sodio. las ruedas esián "infladas" por la unión de sodio y la serotonina puede abora también unirse a su silab de sugirato sobre TSER. Esta situación queda preparada. para el transporte de serotonina de vuelta a la neurona serotoninérgica, junto con el cotransporte de claruro sódico descendiendo el gradiente y dentro de la neurona y el contratransporte del potano Giera de ella (Figura 2-2A). Sin embargo, si un fármaco se une a unsitio alosterico inhibidor sobre TSER, esto reduce la afinadad del transportagor de serotonina TSER bacia su austrato de sernion, la y se unipide la unión de

¿Cuál es la amportancia de esto? El bloqueo del transportador monoaminérgico prestruiptico tiene un enorme impacto sobre la neurotransmisión en cualquier sinapsis que atilice ese neurotransmisor. La récapitación normal de neurotransmisor por el transportador presináptico en la Figura 2-2A ampide que los níveles de este neurotransmisor se acumulen en la sinapsis. Normalmente, tras la liberación desde la neurona presuráptica, los neurotransmisores solo tienes tiempo para un breve baile en sus receptores sinápticos; la fiesta pronto se acaba porque las monoaguanas vuelves a entrar dentro de su neurona presináptica en sus transportadores Figura 2-2A. Si lo que se busca es potenciar la actividad

syraptica normal de estas neurotratsmisures o restagarmuchetividad aináptica distry miida de eritos, es posible. lograrlo bioqueando estas gransportadores. As nique exitopodria an parecer de gran trascendencia, el hecho esque se pienas que esta alteración en la neurotransmisión. quirrica -es decir, la potenciación de la acción de la mortoanima sinápiaca - subyace en los efectos clinicos de todos los agentes que bioquean los transportadores monumentes, incluyendo la mayuría de ina medicamentos que tratan el TDAH (trastorno por déficade atención e luperactividad). Los "estimulantes" para el TDAH como el metaltenidato y la anfetamena, así como como la droga de abuso cocaina, sodos actuan sobre TAD. y TNE, Asimismo, la mayuria de los fármacos que teatanla depresión unipolar actions sobre et TSER, el TNE, el TAD o alguna combinación de estos transportadores. Sinembargo, es un error llamar a estos agentes simplemente "antidepresivos" ya que do son trafamientos de primera línea para todas las formas de depresión, y se utilizan para muchas, muchas otras indicaciones además de la depresión. unipolar. En concreto, machos fármacos que bioquean los transportadores de monoaminas, no sólo son eficaces en el tratamiento de la depresión unipular También se ordizapara testar muchas formas de anaedad, desde el teastornode aristedad generalizada husta el trastorno de ansiedad. social y el trastorno de pánico; para reducir el dotor neuropático en la fibrormaigia, la neuralgia postherpetica. el dolor neuropático periférico diabético y otras parologías dolorosas, pura mejorar los trastornos alimentarios, los trastornos impulsivo-compulsivos, el trastorno obsesavocompulsivo y los trastornos relacionados con et irauma y etestrès, como el trustorno de estrés posteaumático. También the in an is account or other was safety and in this de depresión, sobre todo la depresión bipolar y la depresión con características múdas, no se tratan en primera linea. con fármacos que bloquean uos transportadores de monoanimas. No es de extrañar que ya no llamemos a los agentes que bloquean los Fratsportadores de monoaminas simplemente "antidepresivos"

Dada la alta prevalencia de los trastornos que tratas los inhibidores de los transportadores de mongarningo, no sorprende que estos fármacos se encuentren entre los medicamentos psicotrópicos más recetados. De hecho, algunas estimaciones indican que sólo en Estados Unidos. se prescribe un inhibidor del transporte de monoaminas cada segundo de cada minuto de cada hora de cada dia (amuchos millones de recetas al año!). Además, alrededor de un tercio de los 100 fármacos psicotrópicos esenciales que se recetan actualmente actúan dirigiendose a uno o más de los tres transportadores de monoarignas. Asi pues, el lector puede ver por qué entender los transportadores de monoaminas y la forma en que los distintos fármaços actuan sobre estos transportudores es tan importante para comprender cómo funciona una de las clases de agentes fundamentales en psicofarmacología. Di las transportadores de navant acessi sensis la minide genes SEL 6 y SEE 1, como objecten de técnosco.

Ademas de los tres transportadores para las monoamunas tratados en detalle en el punto anterior, bay otros transportadores para otros diversos. neurotransmisores o sus precursores. Aunque engioban una docena de transportadores adicionales, soio hay un lárnaco psicotrópico en uso clinico conocido que se une a cualquiera de estos transportadores. Asíexiste un transportador presiváptico para la colina, el precursor del neurotransmisor acetificolizio, pero nosabemus de aiugun fármaco que tenga como objetivo. este transportador. Hay también varios transportadores para el ommpresente neurotranantator, inhibidor GABA, conocido como GAT (4 (Tabia 2-2). Aunque el debate. continua sobre la esacta localización de estos subtipos en as acuronas presorápticas, ja glio efreundante o incluso las neuronos postsinápticas, está claro que un transportador presinaptico clave de GABA es el ransportischer GAT1. El anticonvulsivo tiagabina esun isslubidor selectivo de GAT1 y cuando el GAT1 es bloqueado por tragabina, las concentraciones sinapticas. de GABA se incrementan. Adeiaas de las acciones anticonvuisivas, este aumento de GABA apaptico puede lener acciones lezapeuticas en ansiedad, trastorijos del sueño y dolor. No hay otros inhibitarres de este mansportador disponibles para uso clinico

Finalmente, hay intiliples transportadores para dos neurotransmisores de aminoscidos, la glicina y el glicina (Tabla 2-2). No se conocen fármacos utilizados en la práctica clínica para bloquear los transportadores de glicina, junto con los transportadores de colina y GABA, non todos miembros de la musma famina de genes junto con los transportadores monoamiséegicos (SEC6) y tienen una estructura similar (Figura 2-2A y Tablas 2-1 y 2-2). Sin embargo, los transportadores de gliutamato pertenecen a una única familia, la SECI, y trenen una estructura única y algunas functones distintas respecto a los transportadores de la familia SEC6 (Tabla 2-2).

Concretamente, hay varios transportadores para el glotamato, conocidos como fransportadores de aminoácidos excitatorios 1 \$, o EAAT 5 (labla 2-2) La localización exacto de estos transportadores en las neuronas presinapticas, posisinápticas o la glia todavia en curso de investigación, pero la recaptación del glutamato dentro de la glia está totalmente reconocido como sistema clave de la recaptación de glutamato, para usacio de nuevo una vez la tido liberado. El transporte dentro de la glía da fugar a la conversión de glutamato en glutalminar, después, la glutamana entra en la neurona presintáptica para reconvertirse en glutamato. No se conoce ningún tórmaco utilizado en la práctica clínica que pueda bloquear los transportadores de glutamato.

ana diferencia entre el transporte de neurostatismisores de la familia de genes SI City el La prorte de glutamato de la familia de genes SoC Les que el gla amata do parece corransportar clorum consodio cuando este también corrienporta glaramate. Además, el transporte de glutamato se coracterizacasi stempte por el cotransporte de potasto, mientras que este no es stempre el caso de los transportadores. de la familia de genes SCCo. Los transportadores de giniamato pueden trabajar juntos como trimeros mas que como dinieros, como parece que hacen los transportadores SIC6. La relevança funcional de essasdiferencias sigue sin estar clara, pero podría salir a la luz ai se descubren los agentes psicofarmacológicos. de utilidad clanca que tienen como objetivo los 1 ansportadores de gadamato. Dado que a menudopodria ser deseable disminuir más que potenciar la neurotralismisión de glutamato, tampoco resultaevidente la futura atilidad de los transportadores de glivamato como objetivos tempéralicos.

¿Donde se localizan los transportationes de lititamina y neuropaptidos?

Es interesante apuntar que, aparentemente, no todos los neurotranstationes son regundos por transportadores de recaptación. Al parecer, el neurotransmisor central listantina no tiene un transportador presinaptico propos (atinque es transportado dentro de vesiculas sinápticas por TVMA2, el mismo transportador empleado por las monoaminas —ver Figura 2-2B). Así, se cree que

a portención es enteramente enzimática. Lo mismo priede decirse de los neuropéptidos, ya que no se han encontrado bombas de recaptación di transportadoses presmápticos para ellos y se piensa que esta clase de neurotransmisores carece de ellos. Todo apunta a que la inactivación de sos neuropéptidos se hace por difissión, abducción y destrucción enzimática, pero no por transporte presmáptico. Stempre cabe la posibuidad de que en un futuro se descubro un transportador para alguno de estos neurotransmisores, pero por el momento no se conocen transportadores presmápticos ni para la histamina yl para sos neuropéptidos.

Descriptions de la familia de genes SLC18 y va han sido explicados. Se muestran en la Figura 2-28 y se enumeran en la Tabia 2-3, al igual que el transportador vesicular para la scetilcoltra - también un intembro de la familia de genes SLC18 pero conocido como VAChT El transportador vesicular GABA es un intembro de la familia de genes SLC32 y se lo denomina TVAAI, o transportador vesicular de uminoácido inhibidor (Figura 2-28 y Tabla 2-3). Finalmente, los transportadores vesiculares, los transportadores de

glosamato, liamados TVG 1-3, o reasportadores veste alares de giotaciato 1, 2 y 3, son enembros de astamilia de genes SLC (7 y se emiestran también en la Eigura 2-28 y en la Tabla 2-3. El 5V 2A es un novedoso transportador de la vesteula unáplica de doce regimes transmendirana de mecanismo incierto y em slavos sustratos, esta local zado dentro de la enembrana de la vesteula sinaplica y se une selectivamente a level rocelam, un anticonvalsivo, qui sá para interferir con la liberación del neurotransmisor y consiguiendo así reducir las cruis epilépticas.

¿Cómo entran los nel rotracamisores en las vestenlas amaphoas? En el caso de los transportadores venculatres. el almacenamiento de neurotransir ispres viene facilitado. por una ATPasa de protones, conocida como "bomba deprotones", la cual utiliza energia para bombear protones. con carga positiva fuera de la vesicula sinàptica de formacontenus (Figure 2-28). Las neurotransmisores piredenconcentrarse contra gradiente suscituvendo su propia. carga positiva deniro de la vesicina por la carga positiva. del protón que está stendo bombeado bacta afuera. De esta manera, los neurotransmisores más que ser transportados sun "antiportados" -es decir, ellos entrao mientras que los prolones son activamente transportados fuera, manteniendo constante la carga dentro de la vestcula. Este concepto se muestra en la Figura 2-2B para el YMAT transportando dopamina a cambio de protones Podemos contrastar esto con la Figura 2-2A, donde an Iransportador monoaminergico en la membrana presinaplica està cotransportando una monoamina junto con sodio y cloruro, pero con la ayuda de una ATPasa de sodio y potasio (bomba de sodio) más que con la bomba de protones.

Transportadores vestculares (familia de genes SLC18) como objetivo de los fármacos psicotropicos No se sabe de n ngún firmaco que tenga como objetivo los transportadores vesiculares de acetilcolina (familia de genes SEC18). GABA (familia de genes SEC32) y glutamato (familia de genes SLC 17). Sin embargo, los transportadores monoammérgicos de la familia. de genes SLC18, o VMATs, especialmente aquellos de las neuconas doparamèrgicas, son un objetivo potencial de varios fármacos, entre los cuales se encuentra la anfetamana (como sustrato transportado). y la tetrabenazina, ast como sus derivados. deutetrabenagina y valbenazina (como inhibidores: vesse Capitulo 5). Así, la anfetamina tiene dos objetivos: los transportadores mono-inninérgicos y los VMATs. For su parte, otros estimulantes para TDAH, otros fármacos para el f'DAH, conto el metafenidato, y la llemada sustancia de abuso "estimulante" cocaina se datigen unicamente a los transportadores de monoaminai, y de forma muy parecida a la descrita para les ISRS en el transportador de serotonina.

0

RECEPTORES ACOPLADOS A LA PROTEINA G

Franctura y fundose

Otro objetivo importante de las fás nacos parcotropicos es la ciase de receptores acuplados a la protetua G Todos estos receptores tienen una estructura de siete. regiones transipembrana, que sigo fica que estas cruzanla mérobrana sieté veces (eigura 2-1). Cada nga de las regiones transmembrana se agrupa alrededor de un núcleo central que contiene un satio de unión para un neurofransmisor. Los fár nacot pueden interaccionaren el sitio de umón de ese mismo neucotransarisor u en otras zonas (sitios alastéricos) del receptor. Estopuede llevar a un amplio rango de modificaciones de las acciones del receptor debido a la mitación o a bloqueo, parcisi o total de la función del neucotransmisor que normalmente ocurre en este receptor. Estas accionesfarmacológicas en los receptores acoplados a proteina G pueden modificar así eventos moleculares posteriores, tales como la activación o la mactivación de las losfoprateurus y, por tinto, el determinar qué enzimas, receptores o canales iómicos son modificados poy [aneurotransmisión. Igualmente, tales acciones de los Eirmacos pueden cambiar qué genes se expresan y ast qué proteínas se síntetizan y qué funciones se amplifican, desde la sinaptogenesis, a la sintests del receptor y enzima y a la comunicación con neuronas descendentes inervadas por la neuropa con el receptor acopiado a proteina G.

En el Capítulo I, que trata la neurotransmenón químico y la transducción de señales, se describen todas estas acciones sobre la neurotransmisión por receptores acupiados a proteína G. El lector deberia

ener un buen donunto de la función de tos receptores. acoplados a protet so G y sa papel en la transducción de semiles desde neu primismisores especificos, (a) como quedo explicado en el Capítoto I, para entender cómo his farmaças que actuan sobre los receptores acoplados. n proteina Gimocobean la transducción de seña, que parte desde estos receptores. Es importante entender esto porque las timo ficaciones anducidas por estos farmacos en la transducción de sena, en los receptores acoplados a proteina G pueden tenes profundos efectos. sobre los sintomas psiquiátricos. De hecho, la acción más frequente de los fármacos pas otropicos utilizados enla practica clonica es la de modificar las acciones de los receptores acoplados a proteina G, resultando en acciones terapeuticas o en efectos secundarios. Más de ana docena de receptores acoplados a proteina G como objetivo. de diversos fármacos son ana izados en los capítulos cluticos que siguen. Aqui describiremos como los distintos fármacos estimulan o bloquean estas receptores. y a lo largo de este libro mostraremos cómo fármacos especificos que actúan sobre determinados receptores acoptados a protetos & tienen acciones específicas sobretrastornos psiquiálmeos concretos, así como efectos secundarias característicos.

Receptores acoptados a proteina G como ob utivide los fármacos psicotrópicos

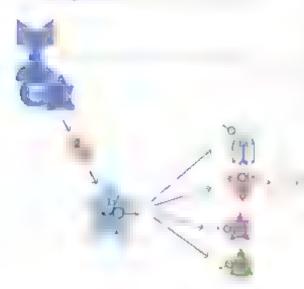
Los receptores acuplados a proteina G són una gran superfamilia de receptores que interaction con muchos neurotransmisores y muchos fármacos pacotrópicos (Figura 2 . B). Hay muchas maneras de subclasificar estes receptores, aunque los subtipos farmacológicos son quizá los que más relevancia tienen para los clinicos que desent atacar receptores específicos con los fármacos

El espectro agonista



Figure 2.3. Espectro agonista, Aquis se muertra el especino agonista Los neurobansiniscres que enisten naturalmente estimulan a los recientiris y sur partir aguntivas. Alti un si farmatos sontien estimulan a los recientiris y sur partir a que sontien estimulan a un antirente estimulan a partir a que a transitorir a sur construir a que a transitorir a partir a que a transitorir a construir a que a transitorir a que a que a que a que a que a que a transitorir a que a transitorir a que a

Sin agonista: actividad constitutiva



Again & 7.4 Acrowidad constitutiva. La hartemeta ejel agromata no segunita que no note e note e

del le egition en esta region.

psicotrópicos utilizados en la practica clánica. En decir. el nemotransimisor natural interactúa en todos sus subripos de receptores, pero hay mochos fármacos que son más selectivos que el propio ocurotransmisor para ciertos subupos de receptores y an definên un subtipo farmacológico de receptor en el que ellos interaculan especificamente. Esto corresponderia con el concepto de un nemotransmisor como llave maestra que abre notas las puertas y donde los fármacos que interactúan en subtipos de receptores farmacológicamente específicos funcionan como una llave específica que abre solo una puerta. Aqui desarrollaremos la idea de que los fármacos tienen muchas formas de interactuar en los subtipos farmacológicos de receptores ocuplados a proteira G. lo cual ilene lugar a la surgo de un "espectro agonista" (Fugura 2-3).

Sin aganista

Un concepto importante para et "espectro agonista" es que la auseucia de agonista no implica necesariamente que no ocurra nada con la transducción de señal en los receptores acopiados a proteina G. Se cree que los ogonistas producen un cambio de conformación en los receptores acopiados a proteina G que lleva a la activación completa del receptor y así a um transducción de señal completa. En ausencia de agonista, este mismo cambio de conformación puede aún ocusrir en algunos sistemas de receptores pero solo a una muy baja frecuencia. Esto se suete denominar actividad constitutiva, que puede estar presente espectamente en los sistemas de receptores, y en las sonas del cerebro donde hay una ella densidad de receptores. Así, incluso cuando un evento tiene lugar a muy baja frecuencia pero entre

un alto número de receptores, puede aún generar uma producción de transducción de señales detectable. Esto se representa como una pequeña cantidad - no ausencia - de transducción de señal en la Figuro 2-4.

Agonistas

Un agonista produce un cambio de conformación en el receptor ligado a la proteina Gique activa la sántesis. del segundo mensajero al máximo alcance posible. (es decir, la acción de un agonista total). El agonista tota es ge eta menor reprisentante por el mismo neurotransmisor natural, allique algunos fármacos pueden también actuar plenamente cuino el propio neurotransmisor natural. El significado desde la perspectiva de la neurotransmisión quintica es que to cadena completa de transducción de señal posterior estadesencadenada por un agonista Inial. Asi, las proteinas positiones son tastor agains a laborary los genes cerberel máximo impacto. La pérdida de las acciones agenistas de un neurotransmusor en los receptores acoptados a proteina G, debido a una neurotransmisión deficiente por cualquier causa. Elevacia a la pérdida de esta rica proeza quimica posterior. Asi, ios agonistas que residuran esta acción tratura, serion potencialmente útues en estados donde una reducida señal de transducción lleve a sintomas no deseados.

Hay dos vias principales para estimadar los receptoses acoplados a proteína G con una acción agonista complete. En primer lugar, hay varios ejemplos de fármacos que se unen directamente al sitio del neuros ramanistor y producea la misma acrie de efectos de transducción de señal como un agonista total (ver Tabla 2-4). Estos

Agonista total: maxima senal de transducción

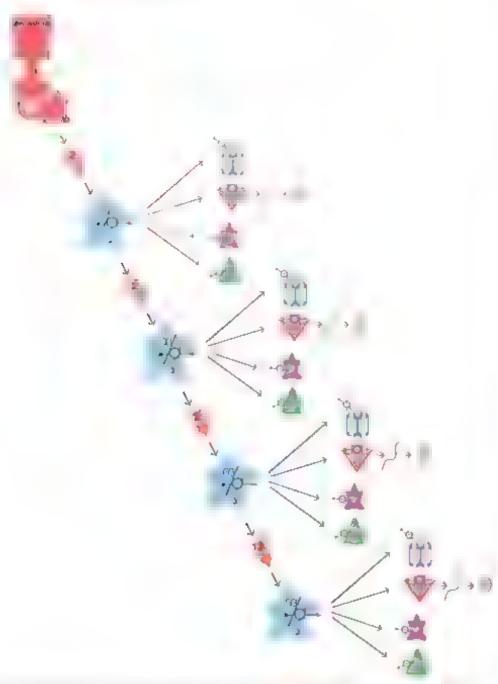


Figura 2-5. Agonista total^{*} transducción de señal máxima. Cuando un agonista total se une a receptores acopiados a la proteina Gicausa unos cambios da conformación que llavan a una transducción de señal máxima. Así, se optimizan tedos los electos de transducción de señal postenores, tales como la fosfoniación de proteinas y la activación de genes.

Taxa 2.4. Principales aceptoris acoplados a la proteina Gicorno objetivo directo de tos farmacos parcotrópicos

	PROPERTY		Compédicion
-		6 agonista parciai	11 6
		agónista inversó	enfermedad de Parkmson Armanes antipsicom ag en la psicose asuciada a la cleme icia Reducción del parkmsonismo inclucido por
			armacos Posible reducción de los sintomas negativo en esquizotrenia Posible acción estabilizadora del humor
			y acciones antidepriusivas en el trasforno bipolar Mejora del insomoio y la ansiedad
		Agonista	Acciones psicomimitatos T atamiento experimental de la depresion ref actaria y bitos trasturnos, especialmente lunto con psicoterajas
	-	agonista paroial	antidepresivas
	SHT	Antagonista	Anlidepresso
	SHOT,	2	3
	SHT,	Antagonista	Posibles acciones procognitivas y antideprouvas
	SHT ₁₄	Agonista parcial	Reducción del parlonsonismo inducido por farmacos Antinitico
			Potenciado: de la acción antidepresiva de los ISRS/IRSN
Noradrenalina	Alla 2	Antagonisto	Acciones antidepresives
		No.	Meja is never in the second to the entitle
	Alfa 1	Antagonista	Mejors del sueño (pesadillas)
		~	Mejora de la agitación en Alzheimer
			E fectos secundarios de hipotensión ortostática y posible sedeción
GABA	GABA-B	Agonista	Catapleisa
			Somnolencia en nei colopsia Posible refuerzo del sueno de onda lenta Reducción del dolor en dolor crónico y fibrornialgia
			Posible utilidad en trastorno por uso de alcohol y abstinencia
	MIT	Agonista	Mejora del insomnio y ritmos circadianos
Meiatómba	DA1.	Lighter states	Analog & Angers and Legislating Continuous

Na wetrenemien	Receptor de proteíne de projection de la communicación de la communicación de communicación de la communi	amacalágica	Media:
rhstamma	Н,		la ansièdad y el insomnio Efecto secunda io de sedacion y ganancia de peso
		Antagonista/	Mejora de la somnofencia diuma
Acetilcolina	M	Agonsla Y	Procognitivo y antipsicótico F memoria, secucior
	M	Agonista	Antipsicotico
	M,	Antagonista	Sequedad bucai, visión borrosa est carmiento y exerción inima a
	èd	9	Poeda contribuir a la desregulación metabólica i dislipidemia y diabetes) 7
Огента А,8	Ox12	Antagonista	Hipnótico para insornivo

e de 15. Principales recoptores anapterlos a la presteina G. execultações un inella de las formaines pou abraquijos

Mearotranamica	Receptor de proteíne G pripo Parmacelégico como bijediro indire	Acción de la	таниси — такие
ц.,	eq n · p · A	inhibición de recaptación de dopamina/liberación por metifichidatorantetamina	Mejoria de TDAH, depresión, vigitia
Serotomna	Agonista SHT	ntilbición de la recaptación de serotonina por ISRIS/SNRIs	Antidopresivo, ansiolítico
	Aganista 5HT _{4AR}	Liberación de serotónina poi MDMA	Tratamiento "empatógeno" experimental para TEPT especialmente con psicolerapia
Notadrenalina	Agonista de todos los receptores de notadrenation	Inhibición de la recaptación de noradrenalina	Antidepresivo, dolor neuropatico, *DAH
Acebicolina	M. (posiblemente M ₃ M ₄)	Agonista incrementando a acytidrolina en todos los receptores de acytilcolma mediante inhibición de	Cognición en Aizheimer

TEAH restress por this style glass were governed to be specially described the receptance of constraint, 1995, sold-in use one-special receptance de constraint.

At the term of the

and a sea fetta santa e in da y e in to act y ac in me e la resulta da fetta santa e in da y e in to act y ac in me e la resulta da e in acesta le ton ser in me sea fese pare ou en acesta de in acesta da e in en acesta de les con a terminor ago i sta par e sea i les acesta de les con a terminor ago i sta par e sea i les acesta de les con a terminor ago i sta par e sea i les acesta de les acesta de cambilité de les con a contra de con acesta de con a contra de con acesta de

b d d d n n

a por a fed

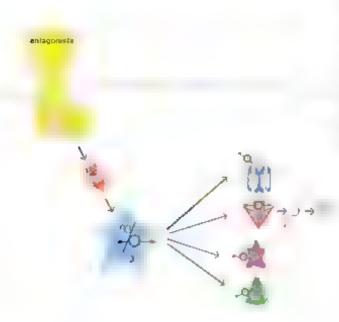
port or processor

Port o

the foreigness the second and the angle of the foreign that the angle of the foreign the second and the second and

Los antagonistas bluquean las acciones de todo el especia a agonista a gras a su estra a como a agonismo de la su esta a trada dispersada a la como de la su especia a como de la su esta a agonismo de la su esta agonismo del su esta agonismo de la su es

Antagonista "silencioso" vuelta a la línea de base, solo actividad constitutiva, igual que sin el agonista



Authogorista "allemation" On a tagement gristia roe agrico e antrocute un concentratos mpict enda su un un a las receptarés acoptado la la provieina Gi previniendo as the deponent of agree man transcoulor de 🗸 al islà ima y cambiando la conformación de recupe de gueix a misino rejudo arqui mater agenti a e taba Olesso of the art astronomicals are older reviere las etermode las automistas. Inverses families alequeend, to union de la granta de los y devolucidos la por secución de laborativo a su remoderant lo interjoristas no lienen rivilique, impueto en la an du non de serial en agsering de alt agenoide

la contormación basa, del receptor en ausencia del agonesta (Fig. au 2.7 y 2.8). Un antagonista avvier e la acción de tas agonista parcial al devolver el receptor acoplado a professa G a la conformación que tenas (Figura 2-6) cuándo no había pinguo agonista (Figura 2-4). Finatmente, un antagonista revierte on agonista unverso. Se cree que los agonistas inversos producen un estado de conformación del receptor que lo mactiva totalmente e incluso elimina (a actividad constituciva basa. (Figura 2-9). Un antagonisto io revierte al estado

basal que permite la actividad constitutiva (Figura 2 6, el mistro que egista para el receptor en ausentia del reunit a musou agonista (Figura 2 4)

Por auto, es facil comprobar que por si mismos, los autagonistas autenticos no tienen actividad razon por la cha la verce se los denoirema "silenciosais". Cos antagonistas silenciosos deviselven al mismo estado (Figora 2-6) el espectro completo de cambios de conformación juducidos por formacos en el receptor acoplado a protefna G (Figuras 2-3 a 2-10) --es decir.

Agonista parcial soña de transduccion aumentada parcialmente

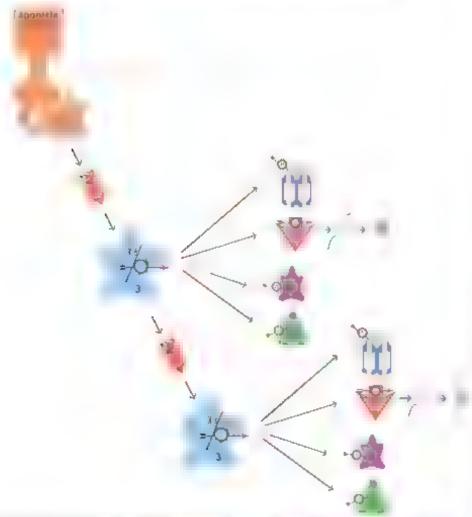


Figure 2.7. Agentsta parcial des adjointstas parciales estimulan a los receptores acoplados a proteina 6 para potenciar la transducción de setup paro no llovan a una transducción de setup paro no llovan a una transducción de se ai nu el maior el en que lo hacer los agunistas corales. Así se auserer a le un agonista fore los elementes para ales entrementar la la solo el mentra de un revolla de un agonista local, el agonista parcial en revollado entre el maior de desenvador de una desenvador de una desenvado de una deventas sentientes desenvador estabilizadores.

a fai importatation que existe en ausencia del aguncato. Hegora 2.43

Agos sas parciales

Es possole productr na transducción de señal que resulta ago más que su antagonista, aunque algo menos que un ogunista total. Bajar el rendimiento de qua acciones del agonista total, pero sin llegar o cero (regara 2-7) es una cualidad del agonista parcial. Esta acción poede también entendesse como un agero alimento del rendimiento de las acciones del antagonista silencimas pero sin llegar el ser un agonista total. La relotiva cercama de este agonista parcial con el agonista total o con un atragonista suencios sobre el espectino agonista determinará el mipar to lel agonista parcial sobre la cuacada de eventos en la transducción de señal

La cantidad de "parcialidad" que se desea entre el agomata y el antagonista - es decir, el punto donde un agonista parcial deberta situarse dentro del espectro agonista - es tanto una cuestión de debate como fambien de envaro y error. El agente tempentico ideal tendria mía transducción de señal a través de los receptores acopiados a proteina Gigoe no sea demasiado "caliente", in decreanado "fría" sino "en su punto" es to que podria denom natae la solición de "Rictios de Oro". Tal estado ideal puede variar de una situación cliquea a otra, dependiendo del equilibrio entre el agomamo completo y el a nazonismo silencioso que se desee.

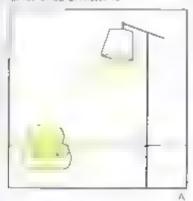
En los catos donde hay una neurotransmisión nessable a través del cerebro, como cuando las neuronas piramidales de la corteza prefrontal están "desafinadas" puede ser conveniente encontrar un estado de transducción de señal que establice el rendimiento del parptor gropfanto a protesna G en algui punto entre demassada y pora acción sobre los eventos posteriores. Por esta razon, los agonistas parciaies son también manudos "estabilizadores" dado que tienen ja caporidad teórica de encontrar una sobición estable entre los exfrenos de la occión excesiva del agonista lotal y la completa falla de acción del agonista (Figura 2-7)

riesto que los agonistas parciales ejercen un efecto menos que el agonista toja, a veces también son llansados "débues", con la implicación de que el agonismo parcial sigo fica una eficacia climica parcial. Esto es desde luego posible en aigunas casos, pero risulta mas complejo entender las potenciales acciones estabilizadoras y de ajuste de estas clases de agentes terapeciticos, y no usor térmipos que impliquen acciones elfricas para la clase entera de farmacos que sobio se aplicarian a algunos agentes. En la práctica climica se utilizan unos cumitos agentistas parciales (Tabia 2-d) y inuchos están en proceso de desorrollo climica.

tuz y oscuridad cemo analogia para los agonista. Parciales

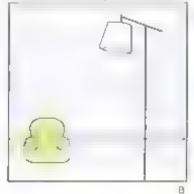
Originalmente se asumió que un neurotransimisor unicamente podra actuar en los receptoses como un interruptor de la luz, y encendiéndolo citando el neurotransmisor estaba presente y apagandolo cuando el neurotransmisor estaba assente. Sabemos abora que muchos receptores, incluyendo la familia de receptores acuplados a proteina G, pueden fancionar más bien como un reóstato. Es decir, un agonista total encenderá las luces al maiomo (Figura 2-8A), pero un agonista parcial encenderá la luz solo parcialmente (Figura 2-8 B). Si p. el agonista total ni el parcial estan presentes, la habitación estará a oscuras (Figura 2-8C).

AGON STA TOTAL -



AGONISTA PARCIAL -

la luz está atenuada pero todavia bnila



SIN AGONISTA -

la luz está apagada



2 B Espectro agonista, redistato. Una phalogia utili para el espectro de agonistas es la luz controlada por un redistato. La sería mas el el espectro de agonista espectro de agonista en la controlada en el espectro de agonista en la elementa completa recipio el elementa en el por el espectro de la porte de espectro para al el la luz ya el esta el gorista el partidista el porte de el agonista para al atendada el su porte el especial de el agonista esta o parcial el propertidista el agonista esta o parcial el propertidista el agonista esta o parcial el especial de el porte el especial de el agonista esta o parcial el especial de el especial el el especial el el especial e

Cada agonista parcia ibene sus propus ajustes en la moiécula, de manera que no puece enternuer las intesa de torma más brittante, incluso con una desis más a la Independientemente de coanto más de un agonista porcial se aporte, únocamente se obtendos un cierto grado de luminosidod. En una serve de agunistas parciales, diferirán los unos de los otros en el grado de parcialidad, así que, teóricamente, escios los grados de luminosidad pueden ser cubiertos entre un rango desde el "apagado" hasta el "encendido", pero cada agonista parcial nene su grado de lum nosidad exclusivo.

Lo que enterésante sobre los agunistas parquiles esque pueden aparecer como un agouista neto o como un amagorasta neto, dependiendo de la cantidad de neurotransmisor agoninia total natural presente. Asi, egondoun neurotranstribur agonista total esta ausente, un agonista parcial será un agonusta neto. Es decir, desde un estado de inactividad, un agonista parcial inicia algún incrementoen la casuada de transchicción de señal desde el astiema del segundo mensajero acuplado a proteira G. Sin embargo, cuando un generansmisor ago; ista total está presente, el mismo agonista parcial se volverá un antagonista meto. Esdecir, dismunità el nivet del rendimtento de la señal completa. basta un nivel menor pero no a ceru. Así, un agunista parcial papale spring a jug to to just dear given bend to a a je det neurotransmisor y a la vez bioquear la actividad escesiva. det geurotransmisor –otru razón por la que (os agonistas: parciales reciben el nombre de establitzadores

Volviendo a la analogia del encendido de la luz, una habitación estará a oscuras cuando el agnosta esté ausente y cuando el interruptor de la luz esté apogado (Figura 2-8C). Una habitación estará muy iluminada cuando esté llena de agonista total y el interruptor de la fuz esté encendido (Figues. Al abadir un agonista parcial a la habitación oscura. donde no hay an newcotransmisor agonista total materni, aumentarà la luz pero soto en la medida en que el agonista. parcial functime en el reóstato (Figura 2-8B). En relación con la habitación oscura como un punto de partida, un agunista. parcial actúa así como agonista neto. Por otro lado, al adadir un agonista parcial a la habitación totalmente lluminado se producirá el efecto de bajar las luces hasta el nivel intermedia. de menor luminosidad en el reostato (Figura 2-8B). Esto es un efecto antagonesta neto relativo al de la hubitación. totalmente iluminada. Aut, después de añadir un agonista. parcial a la habitación oscura y a la muy luminesa, ambas habitaciones estarán igualmente iluminadas. El gradode luminosidad corresponde al de un encendido porcial. según las propiedades del agonista parcial. Sin embargo, enla habitación escura, el agonista parcial ha actuado como agonista neto, mientras que en la habitación (may daminada, el agonista parcial ha actuado como antagonista neto.

La inclusión de un agonista y un antagonista en la musnia molecula es una dimensión bastante nueva en los tratalmientos. Este concepto ha llevado a proponer que los agonistas parciales podrían tratar no solo estados que son feorica nente debuientes e ingonistas lotales, sono quibleo aquellos que en tenro tienen un exceso de agonista fotas las agorista parcia, prede metoso ser copos de tratar a la vez estados que sun combinaciones de exceso y deficiencia en la octivida, del genrotra comisor

Againstas inversos

Los agamistas urversos son más que imples antagonistas y no son in neutrales ni silenciosos. Estos agemes demen ana acción que se piensa que produce un cambio de configuración en el receptor acoptado a proteína G que lo estabiliza en una forma totalmente mailisva (Figura 2-9). Así, esta conformación produce una reducción funcional en la transducción de señal (Figura 2-9) que es incluso menos que aquella producida cuando no está presente el agonista (Figura 2-4) o el antagonista inverso es cerrar mehiso in actividad construtiva del sistema de receptores acoptados a proteína G. Por supuesto, si un sistema receptor dado no tiene actividad construtiva, quezá en casas cuando foy receptores estan presentes en baja denodad, allí no habrá reducción en la actividad y el acostista unverso se puecerá a un atitagonista.

Por fanto, en muchos sentidos, los agorastas inversos hacen lo opuesto a las agorástas. Si un agoriasta atimenta la transducción de senal desde el estado basal, un agoriata inverso la disminuye, incluso por debajo de los riveles basales. Por tanto y en contraste con los agorastas y antagonistas, un agorista inverso ni incrementa la transducción de señal como un agorista (Figura 2-5) ni simplemente bloques el agorista contra el aumento de la transducción de señal como un antagonista (Figura 2-6); más bien, un agorista inverso se une al receptor de una manera que provoca una acción opuesta a la del agorista, o sea, haciendo que el receptor reducira su nivel de transducción de señal basa, (Figura 2-9). No está claro,

Agonista inverse: más allá del antagonismo; Incluse la actividad constitutiva está bloquesda





A 3.9 Agonista inverso os agonistas inversos princucen or autobre de la introdicida de la introdicida de la interpreta de la

desde un punto de vista climica, cuales son las diferencias elevantes entre un agunosta inverso y tan antagor islasitencioso. De hecho, aigunos fármacos que han sido Charlerados mucho tiempo como aniagonistas silenciosos. marien volverse en algunas areas del cerebro comoagamistas inversos. De este aiodo, aún está por demostrar dese un punto de vista clínico cuáles son las diferencias gievantes entre un agonista. Averso y un antagonida elencoso. De becho, algunos fármacos que durante mocho. trempo se han considerado antagonistas silenciosos, como los antagonistas de la seroton na 2A y los untagonistas? ampliestaminicos de la historicia I, pueden resultar en rea idad agonistas inversos en aigunas zonas del cerebro. Asi ones, el concepto de agonista inverso que se puede disconguie clinicamente de un antagonista allencioso signeevoluçumondo y la diferenciación clutica entre antagonista. y agonista invesso nún está por adarar.

Resumiendo, los receptores acoplados a proteína G actuan a lo rargo de un espectro agonosta y los farmacos que han sado descritos pueden producir cambios de combiguración en entos receptores para crear cualquier estado desde un agonista total, hasta un agonista parcial, un antagonista satencioso o un agonista inverso (Figura 2-10). Cambo se considera la transducción de señas dentro de este espectro (Eggun 2-10), es fical entenner por que dificava tanto (es agentes en cada, nunto a lo jargo del espectas agunista, y por qué sus acciones clinicas son tan diferentes.

LAS ENZIMAS COMO SITIO DE LA ACCIÓN DE LOS FARMACOS PSICOTROPICOS

Las enzimas participan en mattiples aspectos de la oeurotransmisión química, tal como quedó expuesto en el Capítulo 1 sobre la transducción de señal. Cada enzima es el opictivo teórico de un fásmaco que actua como achibidor de la enzima. Sin embargo, en realidad, solo una pequeña parte de los fármacos conocidos en la actualidad y utilizados en la pratetica.

La comida mote, o mas concretamente de la instrato en un prodocto (Figura 2-11). Los sustratos para cada enzima son únicos y selectivos, como son los productos. Un sustrato (Figura 2-11A) flega a la enzima para unasce en el sato activo de esta (Figura 2-11B), y se marcha como una entidad molecular modificada que denominamos producto (Figura 2-11C), los inhibidores de una entima son también

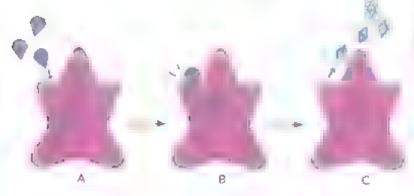
Espectro agonista sin agonista e antagonista silencioso

agonista parcial agonista inverso

h h e		lı .	(1 · 1)	Fi
je de	n Hel	41.	q [1 1], [1]	M
a 46a a		4.1	H r	10 6
101 115		41 781	*\$t - 31	
words an infacts	cicil ala	a de a	31 1 1 1 1 1 1 1	cenn.
notes a place of	HOL 1	£ 1(6	· ithica	-1
the married per a building	57-14-54	milet Se	u-date-blea	- in jer
with anniversity and	ar Pik	4	3 N. Baren	-

	.1	1d 1	pt a		
	4	11 1	pdr-	tr a	
pr.	11 6 11	10	lisit		11 11
т.	Spitt	- 11	Ч а		Il de la d
ч	1151.1		141) *	4-1-1	Photodoli
4	4/4	1%	- 11	- 11 L 1	8
100	n is ithin	11214	er este -	Late 1850	The same of the
	place.	ıl	hiller	4" II	- A5

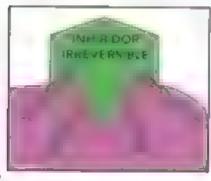
Después de que un sustrato se une a una enzima, se transforma en un producto, el cual será a su vez liberado desde la enzima



Actividad information

If the property of the control of the contr



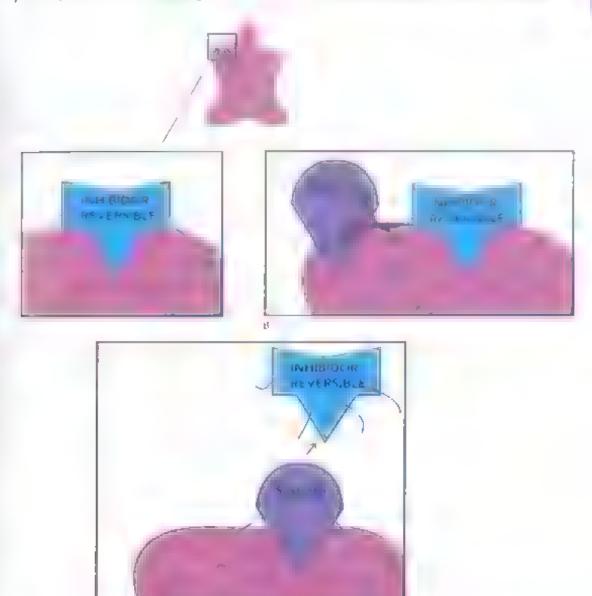




Ansura 2 - 2 Inhibitores entimáticos industribles. Augunos fármadas son inhibitores de excimas. Aqui se muestra un inhibitore industribles de una envira representado como la union a la entimo con cadenas. A un sessivido competido no puede el interior un inhibitore interestrible desde la enzima impresentado interior indica entimo de una impresentado interior indicado en interior indicado a entimo de unha esta hinquiseda fore interior indicado que qui infrato una esta hinquiseda en interior indicado en interior que qui infrato una entimo de una interior indicado en interior indicado en interior indicado en interior indicado en interior indicado que entre move una interior indicado por el ADN de la célula.

Sun crobaego, en el caso de los usinbidores enzimaticos reversibles. In sustrato enzimático es capaz de competic con ese adiibador reversible puta univer a la custo a y puede empujarlo Suera de la enzima (Figura 2-13). Que

el sustrato o el "mibidor "game" o predomine depende de cuál de ellos tenga mayor abordar por la enzima y/o escêpresente en mayor concentración. Tal unión se denomina reversible" La inhibition enzimanca reversible esca



Inhibitores enamáticos revolublos. Casos firmados son inhibidores enamaia de evertidos recognidados como unionira o inarra con una que da A. Jo inhibidos muerable pundo, el desaliado por un susuato que lompita por umisma enquisa. En el laso fer in hibitor reversible, as propiedades major seres de lactaro de la militar de destinhir as propiedades major seres de lactaro de la militar de destinhir as propiedades major seres de lactaros de la militar de destinhir de la constitución de la militar de la mil

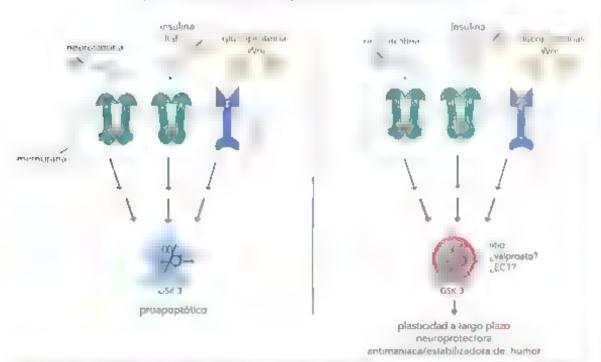
representada como amones con cuerdas (Figura 2.13A) de las manera que el sustrato puede cortadas con las theras (Figura 2.13B), despiazar acorbididas de la enzima y unuse a la enzima con sus propias cuerdas (Figura 2.13C).

Potenciolmente, estos conceptos pueden ser aplicados a cualquier sistema enzimatico. Hay varias enzimas (implicaçais en la aeurotra istración, incluyendo au participación en la aeurotra istración de neurotransmisores, as) como en la transducción de señal. Solo se sabe de unas pocas que sean objetivos de los farmacos parcotrópicos actita mente empleados en la práctica clanica, la monoamino oxidasa (MAO), la acet leolínesterasa y la glocogeno sintasa quinasa (GSK), Los inhibidores de la MAO son tratados con más detalle en el Capítulo 7 en los tratamientos para trastocnos del humar y los inhibidores de acet leolínesterasa se trutarán con más detalle en el Capítulo 12 en la demencia. Brevemente, respecto a la

GSK, el agente an amanaco Lião puede actuar sobre-

a incontante escima en la via de transducción de armal de gatures neurotroficas (Eggura 2-14). Es decirargunas neurotrofinas, factores del crecimiento, y ntrasvias de señales ac uan a través de una fosioprote na posterior específica, una enzi na llamada GSk. 3, para fomentar la muerte celular, acciones proapoptôticas). El litio depe la capacidad de inhibir esta enz ma-(Figure 2, 146). Es possible que la mili bición de GSK 3 sen fisinlogicamente relevante, dado que esta acción podría dar lugar a acciones neuroprotectoras. y plasticidad a largo plazo, y podria contribuir a lasacciones antimanía y de estabilización del humor que se saben asociadas al litro. También es posibleque el agente au unaquado valprosto y el tratamiento. neuroestimulante para la depresión de TEC (terapia electroconvulsiva) puedan leger también acciones sobre GSR 3 (Figura 2-14B). El desarrodo de nuevos inbihidores GSK 3 está en progreso actualmente

GSK-3 (glucògenò sintasa quinasa): posible objetivo del litto y otros estabilizadores dei humor



France 7. A Receptor tirosina quenesa. El receptor tirosina quinasa es el objetivo potencial para nuevos formacos pseutorópicos laquienda: algunas necurior tiros facilidades de recipiamento y oriais mais de señaria a do anteria de fosa quinteria por ser ores, inclunto facilidades a la tiro tigoro sintasa cumaso in a mores menero e da anteria de apartidades se la tiro ha en um y la siblemente aforma de consolidades de micro parede el consolidade de micro parede de parede el consolidade de micro parede el consolidade de

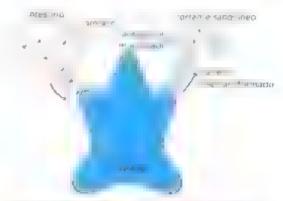
ENZIMAS CITOCROMO P450 FARMACO-METABOLIZADORAS COMO OBJETIVO DE FARMACOS PSICOTRÓPICOS

Les acciones farmacocinéticas tienes lugar mediante el sistema liepatico e intestinal de metabolización de farmacos zamondo como sistema enturstreo citocrimo. P450rt (PASO). La formococonético es el estudio de la resoción del organismo a partir de fármacos, especialmente pura absorber, distributi inelabolizar y excretarios. Los enzimos del CyPA-0150 y las acciones formacocméticas que representandeben ser contrastadas con las acciones furmocodinamicos de los fármacos, siendo estas últimas sobre (as que asta se tosaste en este libro. Las acciones farmacodinarnicas en tos objetivos farmacológicos especificos contribuyen a sos efectos. tempeuticos y a los efectos secundanos de los fármacos solten astes aprellos en et aprene la embargo, la mayoria de fármacos psicotrópicos también centro su actuación sobre las enzimas del CYP450 fármacumetabolizadonia como austrato, mbibidor y/o inductor, y seimpone no breve repaso de estas enzimas y sus interacciones. con les fármacos psicol répicos.

Las enzimas del CYP-150 siguen los mismos principios de los entimas transformando sustratos en productos como se dustra en las Piguras 2-11 a 2-13. La Figura 2-15 representa el concepto de un fármaco pactorrópico stendo al suma de la traver de la farter intrat on la la zque da videspues comado a la gran entima azul del higado pora per biotomisformado de modo que el fármaco poede ser devielto al torrente sanguinco para ser excretado del lagar mesa través del riñon. Especificamente, las enzimas del CYP-450 de la pared intestinal o del higado convierten el sustrato del fármaco en un producto biotransformado en el torrente sanguinco. Tras traspasar la pared miestinal y el ingado, el fármaco seguirá estando presente en porte tal cual, sin modificar, y en parte coma producto biotransformado en el torrente sanguinco (Figura 2-15).

xisten varios sistemas CYP450 canocidos. Cinco de las enzimas más unportantes para el metabolismo de los farmacos antidepresivos se injuestran en la Figura 2-16. Hay más de 30 enzimas del CYP450 conocidas, y

probablemente inuchas más esperando su descubrimiento y clasticación. No todos las indesir los tienes at inconaforma genética de las enzamas del CYP-150 y altora esposible determinar los tipos de enginia de un individuo. mediante pruebas farinacogeneticas. Estas euzimas sonresponsables conectivamente de la degradación de un grannumero de fármacos psecotrópicos, y las variaciones en los genes que cod fican para las diferentes ensuras CYP456. pueden alterar la actividac de estas enzintas, dando lugar a alteraciones de los níveles farmacológicos a dosis estándar. La mayoria de las personas tiene tasas "noemples" de metabolismo finimacológico de las or nospajes enzigias del CYP450 y se dice one sun "metabolizadores extensivos" la mayoria de las dosis de l'anijacos se establecen pagaestas personas. Sin embargo, algunos individuos tienen variantes geneticas de estas enzunas y pueden ser metabolizadores intermedios o maios, con una activadad enzimática reducida que puede dar lugar a un mayor. riesgo de anveles elevados de lámisacos, interacciones larmacorógicas y contidades reducidos de metabolitos. activos. Dichos pacientes pueden reguerir dosis inferiores.



THASO to a famo encuration de litarione. 1450 de l'acide preciona en la value que al lagaria de mesativa au minhos fiji nou os, licho a sibilante locticos ca enzima CYP450 de alpined lestina o de higido convierte e acina cien un mollice letaria l'acide principio de la participa de la companya de presente en participa de la production de la presente de la production de la presente del la presente de la presente del la presente de la prese



Figura 2.16 Sella enzimus del CYP450 Hay muchos sistemas del citocromo P450 (CYP450); estos se clasifican según la familia, el subsipo y el producto genético. Aqui se muestran los seis más importantes: CYP450 1A2, 2B6, 2D6. 2CV 2s.19 y 3A4

- familia
- A = subtipo
- 1 producto genetico

a las habituales de los farmiticos risciabolizados por susenzimas CYP450 attpicais. Pur oteo iadu, algunos pacienies también pueden ser metabolizadores jútrariápidos, conuna actividad enza patica elevada, roveles de farmacos. subtempéuneus y eucata respiseita con las dosis estandar. Cuando se desconocerdas variaciones genéticas, puedenproduciese alteraciones en la eficacia y efectos secondarios. de los fármacos psicotropicos. Dado que los genes de estas enzimas del CYP450 pueden abora medirse facilmente y utilizarse para predecie què pacientes podrain necesitar. anistes de la dosis de ciertos fármacos, la práctica de la procofarmacología se está desplazando cada vez más bacia. la medición de los genes del metabousivo de los fármacos. especialmente en los pacientes que no responden o dotuleran las dosa estándar de los fármaços psicotrópicos: Esto se denomina genotipado del patiente para usofarmacogenomico. A veces es útil acoptar el genotipado. con la momforización terapeutica de fávulacos que puede detectar los niveles teales de fármaços en la sangre y asaconfirmar las preducciones de las pruebas genéticas sobre que tipo de enzuna del CYP450 se ha demostrado que está presente. El uso de sas pruebas formacogenomicas. en combinación con la monitorización terapeutica de medicamentos (a veces ta tibién llamada fenotipado). puede ayudar especialmente en el tratamiento de los pacientes resistentes al tratamiento.

Constantemente se descabren interacciones su tracinopies un liados et a comunidad per la lata y su variante generales y continuamente actualizado sobre que interacciones farmacológicas son importantes. Aqui presentantes solo los conceptos generales de las interacciones farmacológicas con importantes. Aqui presentantes solo los conceptos generales de las interacciones farmacológicas en los sistemas enzimáticos del CVP450, pero los detalles específicos deben encontraria antes de prescribir en una fuente de referencia completa y actualizada (como Psicofarmacología esencia, de Stahl: guía del prescriptor, que complementa este fibro de texto)

RESUMEN

Alcededor de un tercio de los fármacos pascutrópicos en la práctica clínica se unen a un transportador de neurotronsmision y otro tercio se unen a los incomercios acoplados a proteína G. Estos dos altros moleculares de acción, su impacto sobre la neurotransmisión, y algunos fármacos específicos que actúan en estos sitios han sido revisados en este capitulo.

Especificamente, hay dos subclases de transportadores de membrana plasmática para neurotransmisores y tres subclases de transportadores de vesicala sináplica intracelular para neurotransmisores. Los transportadores mononimiergicos (para la serotonina, TSER, para la noradrenalina, TNE y para la dopamina, TAD), son objetivos claves para la mayoría de los fármacos conocidos para la depresson umpelar. TDAH y otros muchos cristorinos que vas desde la ansiedad busta el dolor. Ademas, los estambiantes tienen como objet vo el TAO. El transportador ventulas para estas tres monoaminas es copo, ido como TVMA2 (transportador vesteular improamina es copo, ido como TVMA2 (transportador vesteular improamina lergico 2) que no sólo almacena las monoaminas y la histamina en las vesteulas sipapulas, si to que cambiéo es imbiodo para faritar los trastorisos del more mento, como la discinesta tardia.

Los receptores de la proteina G son los objetivos mas frecuentes de los fármacos psiculropteos y sua accinoles pueden producir tanto efectos terapénticos cumo secundarios

Las acciones de los fármacos en estos receptoresocurren en un espectro que abarca desue las acciónes de agomista total, a las acciones de agomista parcial, pasondopor las de antagonista e incluso por las de agonista pregion los neucolimiento de es naturales son agonistas otales, así como lo son algunos fármacos asados en ia práctica clínica. Sin embargo, la mayoria de los formacos que actúan directamente sobre los receptores acoplados a proteino G functionan como antagonistas. Unos pocos actúan como agonistas parcanes y algunos como agonistas inversos. Cada fármaco que interactúacon el receptor acopludo a proteína G causa un cambio de conformación en ese receptor que define en qué punto del espectro agonista actuará. Así, un agustista total produce to the little content acron que act and are action deseñal y la formación del segundo mencajero al máximo. Un auevo concepto es el del agonista parcial, el cual actúa en cierto modo como un agonista pero en menor grado. Un antagonista causa un cambio de conformación que estabiliza el receptor en su estado basal y por lo tantoresulta "silencioso". En presencio de agonistas o agonistas parciales, un antagonista bace que el receptor vuelva a su estado basal, revirtiendo así sus acciones. Una novedosa acción de receptor es la correspondiente a un agonistainverso, que Beva a una conformación del receptor que detiene toda la actividad, incluso las acciones sobre iosestados basales. La comprensión del espectro agonistapuede llevar a la predicción de consecuencias posteriores en la transducción de señal y así ayudar a la correcta. gefinición de acciones canicas

Por último, uma minoria de farmacos psicotrópicos tienes como objetivo las enzimas para sus efectos temes como objetivo las enzimas participan en la neurotransmisión, incluyendo la sintesis y destrucción de neurotransmisión, incluyendo la sintesis y destrucción de señal, pero en la práctica sólo se conocen trei sobre las que actúan las psicofármacos. Una gran parte de los psicofármacos se dirigen a las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 lo que es relevante para sus perfiles farmacocinéticos pero no para sua perfiles farmacocinéticos pero no para sua perfiles farmacocinéticos pero no para sua perfiles farmacocinéticos en para sua perfiles farmacocinéticos pero no para sua perfiles farmacocinéticos pero no para sua perfiles farmacocinéticos.



Resumen 76

Canales iómicos regulados por ligandos como objetivo de la acción de los psicofármacos. \$1 Canales iómicos regulados por ligandos, receptores ionición y receptores acopiados a canales ionicos. \$1

Canales iónicos regulados por ligandos: estructura y función 53 Subtipos pentaméricos 53 Subtipos tetraméricos 54 El espectro agonista 56

Muchon pateoformaçon importantes stehen como objetivo for canales iónicos. El papel de los canales iónicos como reguladores de relevancia para la neurotransianisión sinajatea ha sudo expuesto en el Capítulo ‡. Ahorn, tratarentos cómo la fijoción como objetivo de estos sibos mojeculares causa atteraciones en la neurotransmisión sinajatea que a su vez están vinculadas con las acciones tempénticas de diversos fármacos psicotrópicos. Especificamente, trataremos los canales iónicos regulados por agandos y los canales iónicos sensibles a voltaje como objetivo de las acciones de los psicofármacos.

POR LIGANDOS COMO OBJETIVO DE LA ACCIÓN DE LOS PSICOFARMACOS

Can ifes ionicos regulados por ligandos, receptores tenotropicos y receptores acoplados a canales ionicos. En realidad se trata de diferentes términos para el mismo complejo receptor/canal tómos. Los iones tiorinalmente un pueden penetrar en las membranas debido a su curga. Para controlar selectivamente el acceso de los iones hacia adentro y hacia afuera de his neuronas, sus membranas están recubiertas con todo tipo de canales iónicos. Los canales iónicos más importantes en psicofarmacologia regulan el calcio, sodio, clocaro y putasio. Muchos pieden ser modificados por diversos farmacos y esto se tratará a lo largo del presente capítulo.

Hay dos clases importantes de canales jónicos y cada case tiene vortos nombres. Una clase de canales iónicos es abierta por neurofransemisores y recibe nombres Oiferentes estados de canales rénicos regulados por rigandos 63

Modulación alostérica: MAPs y MANs 64

Canales ténicos sensibles a voltaje como objetivo de la acción de los psicofórmacos 66

Estructura y función 66

VSSCs (cenales de sodio sensibles a voltaje) 67

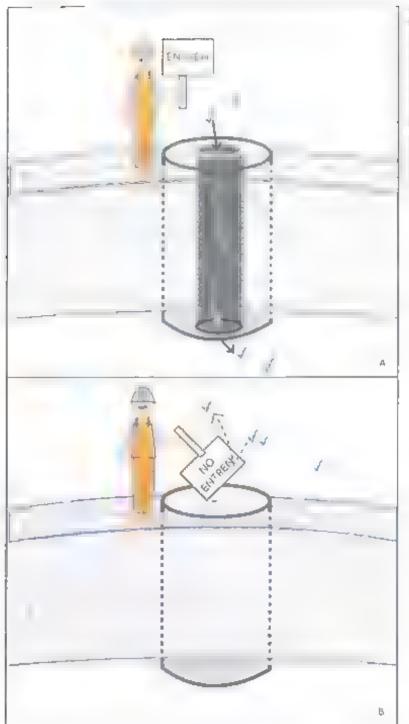
CCDV (canales de calcio sensibles a voltaje) 70

Canales sónicos y neurotransmisión 73

como comiles iómicos regulados por ligitados, receptores iomotrópicos y receptores acoptados a conates tómicos. Estos canales y sas receptores asociados serán analizados a conte mación. La otra clase impartante de canal iónico es abierto por la carga o voltaje a lo largo de la membrana y se Jama canal iónico regulado por voltaje o sensible o voltaje, estos se explicarán más carde en este capitano.

Los canales iómicos que se abren o cierran debido. a las acciones de los ligandos neurotransmisores en los receptores actuando como *porteros se* muestranconceptualmente en la Figura 3-1. Cuando un neurotransmisor se une a un receptor portero en un cana, tónico, ese neurofransmisor causa un cambio de conformación en el receptor que abre el canul iónico (Figure 3-1A). El neurotransmisor, farmaço u hormonaque se une a un receptor spele denominarse ligando (litera mente, que liga o ane). Ast, los canales sómicos unidos a receptores que regulan su apertara y cierre suelen denominarse canoles tómicos regulados por figando. Dado que estos canales jónicos también son receptores, a veces se los denomina receptores tonotrópicos o receptores acoplados a canales tónicos. Estos términos se usarán indistintamente aquí con el de canales iónicos regulados por ligandos.

Numerosos fármacos actuan en muchos sitios alredector de tales complejos de receptores/canales aónicos, llevando a uma amplia variedad de modificaciones de las acciones del receptor/canaliónico. Estas modificaciones no solo alteran tamediatamente el flujo de los iones a través de los canales, sino que, con un desfase, pueden también cambiar los eventos posteriores que resultan de la transducción de la señal que empreza en estos receptores. Las acciones posteriores han sido extensamente tratadas en el Capítulo I e incluyen tanto la actividad ocumo la inactivación de fostoproteixas, el cambio de fa actividad de las enzimas,



		distile	
ıt.	11 11		
- h	H-p	ч	
11	at .		
		160	
		ļi.	
li li	ıl .	- 4	
Para della	11	14	
de la alc	En en park	il ripe	
· Philli	1014	4 /	19
to It		11181	
and .	- II	37	- 11 -
or ligarist	15 (1 1 3	the re-	- PUC
050 0.00	113/11:	К.	es apriso
4		- 11	
4 30 970	11 15 11	spirits)	
renolipuk			

ni sensibilidad de los receptores y la conductividad de que, canales torneos. Otras acciónes que se desencialencia posteriormente oschiyen los cambios en la expresión de genes y así cambios a la hora de determinar que protensas son surterizadas y que funciones son amplificadas. Tales funciones pueden extenderse desde la suraptogenesis, hasta la sintesis de receptores y enzimas, la comunicación con ocuronas mervadas por la neumos con el receptor ionociófico y muchas más. El rector debería tener un buen dominio de la función de las vias de transducción de señal descritas en el Capítulo I para entender cómo los fármacos que ocuan en los canales osmeos regulados por ligandos modifican la transducción de señal que surge de estos medifican la transducción de señal que surge de estos medifican la transducción de señal que surge de estos medifican la transducción de señal que surge de estos

Las modificaciones inducatas por fármacos en la transducción de señal desde los receptores tonotrópicos. translacia denominados montróficos) oueden tener profundos efectos sobre los sintomas psignatricos Sapezous que alrededor de uno de cado cinco fármocos. , istentrópicos tridizados actualmente en la práctica clínica, activerson muchos fármaces para el tratarmento de la ansaedad e assomnio, tales como las benzodiacepinas, actuan en estos receptores. Debido a que los receptores junoisopicos canabian inmediatamente el flujo de junea, los fármacos que actuan sobre estos receptores proeden tener un efecto casi immediato, lo cual se debe a que muchos antioliticos e hipoóticos que actúan subre estos réceptores pueden tener un anicio de acción clínica inmediato. Estacontrasta con las acciones de grachos farmacos eg jos receptores acoptados a proteina G descritos en el Capitulo. 2, aigunos de los cuales tienen efectos clinicos, tales como as acciones de los aptidepresivas, que pueden ocurrir conun desfase necesario esperando el mácio de los cambios en las conciones celutares activadas a través de la cascada de la transducción de señal. Aqua describarentes cómo diversos fármacos estimulan o bloquean distintos sitios mojeculares asrededor del complejo receptor/canal tónico. A lo impode este libro de texto mostraremos como ciertos fármacos que activat sobre receptores ronotrópicos específicos tienen acciones concretas sobre los trastornos psiquiátricos.

Canales rénicos regulados por ligandos: estructura y función

"to canales tômicos regulados por ligandos, pon receptores o canales tômicos? La respuesta es "af" —los canales tômicos regulados por figandos son un tipo de receptor, y además formos un canal tômico. Esta es la razón por la que son damados no canal tômico. Esta es la razón por la que son damados no canal tômico regulado por ligandos) sino también receptor (receptor tomotrópico o receptor asteciado a canal tómico). Estos términos intenian capturar la función dual de estos canales tómicos/receptores y pueden explicar la existencia de más de un término para este complejo de canal tómico/receptor

subcondades afredestos de un canal comco. Recubriendo estas aubamidades, exiscen también multiples situos de unión para todo, desde neurotra ismissores a torses y farmacos. En otras palabras, estos proteinas complejas treuen muchos artos doude algentos codes viajun a lo largo de un canal y otros también se unen al canal, doude un neurotrans viasor o meluso dos cotransmisores actuan en aitos de umón reparados y diferenciados, y doude numerosos moduladores alostéricos nes decir sastancias naturales o fármacos que se noen a ua situ diferente de doude el neurotransmisor se une uncrementan o dismissiones a sensibilidad de la apertura del canal

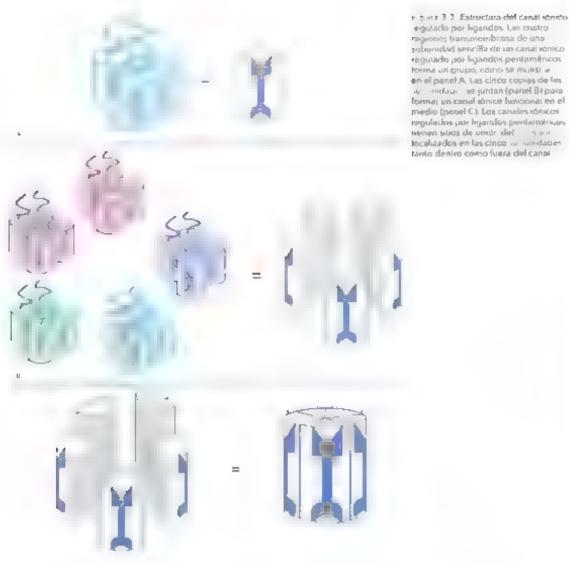
Subt-pos pentamencos

Muchos carsajes tórticos regulados por ligandos sonensamblados a partir de cinco subunidades de proteujo; por eso se los llama pentaméricos. Las subunidades para estos aubtipos pentaméricos de canales iônicos. regulados por ligando tienen cada una cuatro regiones. transmembrana (Eigura 3-2A). Estas proteinas de membrana entran y salen de la membrana cuatro veces (Figura 32A). Cuando cinco copias de estas subunidades sort selectionadas (Figura 3-2 B) se acercan espatialmente para formar un receptor permansérico totalmente funcional con el canal tónico en el medio (Pigura 3-2C). Los sittos o zonas del receptor están en diversas localizaciones de cadauna de las subunidades; algunos sitos de unión estan enel canal, pero muchos ofros están presentes en otros sitios. fuera del cana. Esta estructura pentamérica es típica de los receptores GABA A, receptores cul nergicos nicutinicos, receptores SHT, de serotonina y receptores de glicina. (Tabla 3-1). Los fármacos que action directamente sobre los canales ionicos regulados por ligando pentaméricos son enumerados en la Tabia 3/2.

Por si este estructura no fuese suficientemente complicada, las receptores montrópicos pentaméricos tienen además distintos subtipos, Los subtipos de receptores montrópicos pentaméricos se definen en base a las formas de cada una de las cinco subunidades

Table 3-1 Centles iénicos regulados por litrando persaméricos.

NO.		the same of the sa
1[-	-4	Receptores ricotinicos (poi
		ejempio, receptores a
		hicotinicos, receptores $\alpha_{\chi}()$
		RICOMPLES
GABA		Receptores GABA-À (por ejemplo, subunidaes III, y 8)
Glicina		Receptores de glicina Sersiblos a estricoria
Serotoni	ne	Receptores 5HT,



que son elegidas para el ensamblaje como receptor. totalmente conformado. Es decir, hay varios subtipos para cada una de las subunidades transmendintria. haciendo posible la unión de diferentes constelaciones de receptores totalmente conformados. A pesar de que el neurutransmisor natural se une a cada subtipo de receptor ionotrófico, algunos farmacos usados en la práctica clinica, y muchos más en ensayos clinicos, son capaces de unique selectivamente a uno o más de estos subtipos, pero no a otros. Esto puede tener consecuencias foncionales y clinicas. Los subtipos de receptores especificos y los fármacos específicos que se anen a ellos serec ivamente se tratarán en los capitulos que cubren su uso climeo concreto.

Subtipos tetraméricos

Los receptores de glutamato ignotropicos tienen una estructura dixtinta de la de los receptores tonotrópicos pentaméricos recién emplicados. Los canales iónicos regulados por ligandos para glutarisão e imprendensuburndades que tienen tres regiones completas transmembrana y un cuarto circuito entrante (Figura 3-3A), en agar de cuatro regiones completas transmembrana como se muestra en la Figura 3-2A. Cuando se seleccionan cuatro copias de estas subunidades (Figura 3-3B), estas se agrupan espacialmente para formar un canal sónico totalmente funcional en el medio con los cuntro circuitos reentrantes recubriendo el canaliónico (Figura 3-3C). Así, los subtipos tetraméricos de los

9.400

Lab 1, 2,2 finampalet canales idáticos regulados per ligandos objetivo de los termecos percetropicos

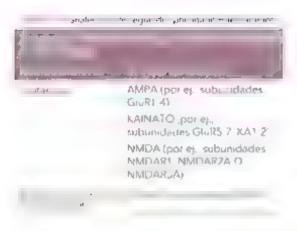
	Abtipo do receptor del equal lántas jugalindo per ligendos como espetara atracca	Acción Inmocriógica	Reference	Acden
lj	0 p n	₹ ₁ 1 .3 ₁ 1	receptor nicotinico	tabaco
	benzodiaceminicos GALA-A	inhibición fasica	riti e in i	4-7
	A.S. 4			1.4
	benzudiacepinicos	intobigión fasica	(zolpidem, zalepkin,	del Imameia
	HAA A	26 1771	v (* 161 - 1910)	ч
	Sitios neurosterpidinos GABAA (insensibles il benzodiacepina)	PSINCI PERSONAL	(atop-egnanolona)	Pospado Antidepresivo acción rápida Anesterico
M ·	4 6 A A A A A A A A A A A A A A A A A A	11.	50-1-51	· · · · ·
	* , · · ,		totally a grant	part (
	J	the glass	(21 _k p. 1) - 4	ILJI
	Je MML a		Ketamina Dextrometoriano Dextrometadona	disociativo Anestèsico Alecto
			CANTINIMATIONS	pseudobulbat Agitación en Azheimei Antidepresivo de acción tapida Dispresión resistente al
Ir1 _L	E _M T	Antiquin	Mirtazapina Vortiosetina	Procegnitivo Antidepresivo
	SHT ₃		Antiemética	Reduce la emesis inducida por quimioterapio

PSM -modulador afostinica positiva, MAN, impositudor algorinica negutina. NIMDA, fil mata-D-expertato, Mig. magnesia

calle totratos. E gura 3-31 son abátogos a los su rupos. Propositivos de fos canates tonicos organa. Espero to en ollo matria subradades en ven actuación os situas at el ereptores se ubican en diversas. Esa tractores de día la de las sabunidades laigunos sigos de anton el el canal perior la casotras escabler distintas ton alcones mera de este.

e la est actura retramerica es tipica de los el dores de glata, lato conotropicos con la dos el dos el dos latorios. AMPA carado el atrimo la bioroxista en de la actual el MODA.

(A metal D aspar at). (Tabia 3.3. Los farmacos que actium di metal sente sobre lo receptores de glotamato mor rope es fetra mencos se receptor en a Tabia 3. Los subtipos de receptores para glotamano segun el agonista selectivo que acida tanto sobre ese receptor comissobre los subtendades moleculares estes ficas que componen ese subtipo se enameran en la Tabia 3.3. Los farmacos selectivos por subtipo para los receptores. Je glotamato importopicos autresta en mestigación y actualque el no son empleados en la práctica clínica.



El code the Againsta

El concepto de espectro agor ista para nos receptores acoplados o proteino 6, tratado entensamente en el Capítulo 2, también puede aplicarse a los canales mucus regulados por ligandos (Figuros 3-4). Así, los agonistas totales combian la conformación del receptor para abrir el canal iónico en las cantidades y frecuencias máximas permuidas por ese sitro de unión (Figura 3-5). Esto da lugar a la cantidad máxima de transducción de señal posterior que puede ser mediada por este sitio de señal posterior que puede abrirre más (es decir, más fres nentemente) que con sin agonista total solo, pero esto requiere la ayuda de un segundo sino de receptor, el del moderador alostérico positivo (PAM). Tal como veremos esta adelante.



Figure 3-3 Estructura del canal tànico regulado por ligandos tetrambilidos. En el panel A se musicio una subunidad ser alla de originaria in regularia por mantre tetrambilio formania in subunidad en la parte derecimi del panel A la preciopi a de ences ubunicades el panel A la preciopi a de ences ubunicades el panel A la preciopi a mantre una la grando el montre el mantre del caltado de la mantre del caltado de la mantre del caltado del caltad

Espectra against



Experimentations: Agus is nonether expected as a second se

It is a remark to the mean of the control of the co

us antagamstas estabilizan et receptor en un estado de reposo, que es el mismo que el estado del receptor. en ausencia de agonista. Figura 3-6). Dado que no bay diferencia entre la presencia y la ausencia del amagonista. decignos que el antagonista en neutral o súcacioso. Es estado de reposo no es un canal tónico totalmente. cerrado, de manera que hay algún grado de flujo de toner a través del canal incluso en ausencia de agonista. (Figura 3-6A) e incluso en presencia de antagonista (Figura 3-6B). Esto es debido a la apertura infrecuente y ocustorial del canal incluso cuando no hay an agrinista. presente e incluso cuando hay presencia de antagonista. Esto se llama actividad constitutiva, y también se trataen el Capítulo 2 para los receptores acoptados a proteína- G. Los antagonistas de los receptores acoptados a canales. innicos revierten la acción de agonistas (Figura 3-7) y teae de vuelta la conformación del receptor al estado basal de reposo, pero Bo bloquen troguna actividad constitutiva

Los agonistas paretales producen un cambio en la conformación del receptor de tal manera que el canal tónico se abre en mayor medida y con más frecuencia que en su estado de reposo, pero menos que en presencia de un agonista total (Figura 3-8) y Figura 3-9). Un antigo de en la agonista total (Figura 3-8) y Figura 3-9), un antigo de en en el al agonista total devolviendo el receptor a su estado de reposo (Figura 3-10). Los agonistas pareiales producen



Canal en un estado de reposo an auxencia del agoriesta



El agonista se une al receptor y el cahal está abierto más hacuentemente.

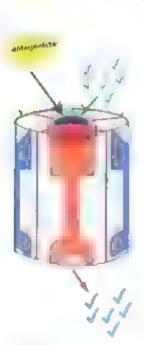
les Acronnes de un apprendir et au manifernation de la facilité répose du antière de la ples analises abordires recrettes de la facilité de l



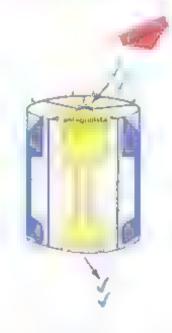
Canal en su estado de reposo



Antagonetas unidos al recuptor sin efectar a la frecuencia de apertura del canal en comparación con el estado de raposo cuando no había agonista



E) agonista provoca que el canal se obra mas her sen intente.



El antagonista se coloca de nuevo y pone el luna lo la vez en latino a fil de represo.

E juius 3-6. Actuación assada de los entagonistas. En el pariel é, el cabal constituestá en un estado de impreso durante el casal el canal se abre con poca ficancenca. En el papo. B. el ambagonista ocupo el final.

1511	mile	0.10	1 1	-11
1-1	1111141-17	15.15 11.17	- 11	
-	:andre	of abazgo	d) If	4.5
90.	- 49.0-	45456	(0 m)	
do a	spertura del	constinuité	eta al ea	napl .
g. Kerta	generatio con	al estádic	- 11 -	
Cale	se leprése	sta camo el	enlagoni	sta
amv	rilla desemi	barcando er	r ét silba c	le :
μенф	in y volvjeno	do at recepts	or the cole	DIF
0000	entio pero u	n afpeter of	estado d	ph .

canal -onico

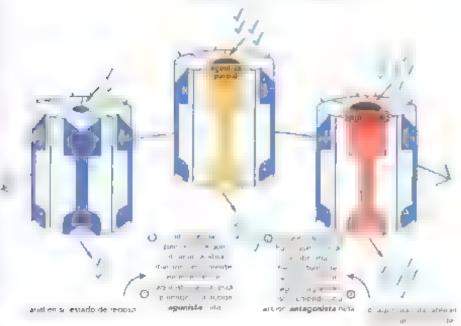
Figure 3-7 Accusación de un antogonista en presencia de un agonista. En el panel A, el canal lónico está vinculado a un agonista que causa que se abrado de una apore ta en opra anos en en estado de una abora ta en rogal una vica vo agos al entreporto y abre el materialmento al unidade en el estado en el estado en el entre porto y abre el materialmento al unidade estado el entreporto y abre el materialmento el entreporto en el entre el entreporto el entre el entreporto el entre el estado de el esposu. Asi el canal monto vice ve el el una adordo el entre el entre el estado de esposu. Asi el canal monto vice ve el el una adordo el entre el estado de esposu. Asi el canal monto vice ve el el un estado previo a la orticalmente el estado de esposu. Asi el canal monto vice ve el el esposu de el entre el entre



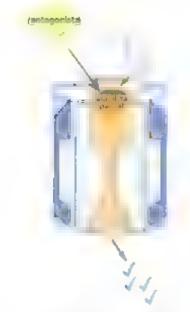


Filarinis Vilariani ana arabitat y cauta que este se abre más hecuentemente que en el estado de reposo pero monos frecuentemente que con un agravista sotal

eyers I-A Accomes de un agonista. persau (in a) penal A, a) canal idinico. enté en su estado de reposo y se obre con may poca frequentia. En el panel B, el agorutia parcial ocupa su sitio de unión subre el canal abrico regulado per liquedos y produce un cambio. de conformación de tal manera que el canal tónico se abre más y con más homenda que en el estado de reposo, sunque manos que on presoncio de un agonista total. Esto sa representa por el agonista parcial nuranja vahriendo el receptor de color naminja y abnendo parsistrante pero na tatalinente, el garust minugo.



J. 9. Efecto note del agonista parçial cos agonistas parçiales actuan como agonistas netos o bien como antagonistas netos fiendos a equidad del agonista partial fer algorista de acquierta e agonista partial ha el que el canal. A mis five pertense el el approva partial fierte interación de acquierte de acquierte a partial de acquierte del canal de comparación con el agonista total y assertual como un arragonista neto impréendose de derecha a exquierda.



el agonsta parcial se une al recuptor y provoca que este se abra más frecuentemente que en al estado de reposo



el antagonista provoca que el canal vuelva a su estado inicial

		el panel /	
aug.	11 11		
n Para	1.	-17, 11	-
if	-1	ır	
'0	9 9 11	1151 11	
100-46	201 10		v.
oth in	to prote for	1,31	
41-11		111	
el .	ali I		
antik	A griffigh	OUT 1816	
ar are	50 00 000 1	31	II.Joh
	- h	- 1	
	- 11 -	- 1 1	- 14
107			- 11

asi un flujo de iones y una transducción de señal posterior que es algo mayor que la de un antagonista aunque algo menor que la de un agonista total. Como en el caso de los receptores acoplados a proteina G. el grado de proximidad de este agonista parcial al agonista tota, a antagonista receptores el este agonista parcial el impacto del agonista parcial sobre los eventos de transducción de señal posterios.

E, agente terapeutico ideal deberia tener un fluin de iones. Una da sobre ton de senal que ne dese misenérgica pero tampoco demasiada débil, sôlo la justa, n esto lo hemos Barnado en el Capitulo 2 la solución de "Ricitos de Oro", -un concepto que puede aplicarse aquitambién a los canales iónicos regulados por ligandos. Taiestado ideal puede variar de una situación címica a otra, dependiendo del equilibrio entre el agonismo total y elantagonismo suencioso que se desee. En casos dondo hay una neurotransmisión inestable por todo el cerebro. encon far taller albito mede exhibition la accondadace. receptor en algún punto entre demasiada y muy poca acción posterior. Por esta razón, los agonistas parciales también se llaman "estabilizadores", ya que tienen la capacidad teòrica de encontrar la solución estable entre los extremos de demasiada acción de agonista total y la no acción de agonista en absoluto "Figura 3-9).

Como en el caso de los receptores acoplados a proteina G, los agonistas parciales en los canates iónicos

regulados por ligando pueden presentarse como agonistas. o antagonistas aetos, dependiendo de la cantidad del neurotransmisor agontida total presente de forma natural. Ast, cuando un neurotransmisor agopista total esta ausente un agrinista parcia isera, in agonista netri (Figura 3-9). Así, desde el estado de reposo, un agonista parcial micia un cierto incremento del flujo de tones y de cascada de transducción de señal desde el receptor ligado al cana iónico. Sin embargo, cuando un neurofrinsmisor. agonista total está presente, el mismo agonista parcial se convertirà en un antagonista neto. Figura 3-9). Es decir, descenderá el niver de producción de señal completa a un novel (ofertor pero no a cero, De esta forma, un agonista parcial puede simultâneamente potenciar la actividad deficiente del neuroteansmisor o bloqueor la actividad. excetiva del neurotransimitor -otra razón por lo que los agunistas parciales también se llaman estabil zadores. Un agonista y un antagonista actuando en la misma molecula. en los canales sónicos regulados por ligando resulta una nueva dimensión terapeutica bastante interesante. Este concepto ha llevado a propuestas de que los agonistas parciales podrían tratar no solo estados que son en teoria deficientes en agonistas totules suoo (ambien aquettos que en teoria tienen un exceso de agonista total. Talcomo hemos expuesto en la discusión de los receptores. acoplados a proteina G en el Capitulo 2, un agonista parcial en los canales iónicos regulados por ligando-



region 4 3 3 (Las acciones de un opposiste kinimas de et passe) A et

		1,1	[7]
n	TI .		1111
le .		11	- 11
ele .	list		
lj	10"	p b h	Same
	.017	e -	0.70
400	y die *		te the
V0	- In		A
die in	again is	Vet p	di. 4
dr	3101 17	esmdo	ar hen.
di	etante de	e mila	Occupied (19
	-11		



el agonista inverso provoca que el canal se istabilica en una forma mactiva



al antagonosa reestablece e) çanti a su estado de reposo

Figura 3-12 Un antagonista actuando en presencia, te un agrinista inversi-Eval and Andread and a speestabilizado en una forme inactiva por el agonista inverso ocupando su sitio He of a composing artisin tegacido ar s april dia Mino diagramia myeno violeta aev vuetvo ierraly e tant al every or viole candado la cina onice En a paried O of appropriate another proceedings y of place if type is a new as violent de si i de unido devojveno te e canal-tonio a ligitadi de roposi. De esta honera i las especimendad ambangorossa. sobie as a cuation on adjust theories son sir iresulo efector topre las autiones de in agonista lestrales devie and an expendent deraposo. Sin ambergo, en 🕟 e iliba. de un agonista in terro el ancagonista. incrementa la trecuencia de la aperticadel canal, mientras que en presencia de un agonista, ai antagonista disminuya la frecuencia de apertura del canal. Asi in initiagonis a pliede reverto las апримен это бе интеритора, отна de le asponista o letter a lesar del free his like after este no lingui rada por at titls/700

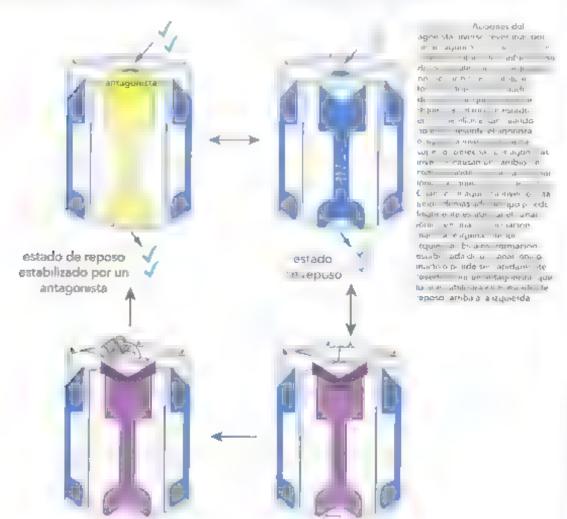
the in the cast trata content as deaders per year trades to it in the deaders represent the second of the content of the capable some is the capable of the capable some is the capable of the capable of

or opto-live y note has a Source que tos agin seas amones et los cadares ionicos regunados por gana producen presente le comportación escos receptores que, impero electrica ana comportación nacional actual figura. As esta conformación nacional actual figura. Il disposa e ana remoción funcional en el titudo disposa y en el consecuente a una formación de secuención para la que esta meloso trenos que las principios que las principios de las principios de las principios que las principios de la principio de las principios de la principio de las principios de las principios de las principios de las principios de la principio de las principios de la principio de las principios de las princip

et agonista o cuando un antagonista silencioso esta: presente. Los accargomistas revierte i este escada mactivacatosado por los agonistas inversos, devolviendo el canol a su estado de repaso (Figura 3-12).

En muchos sentidos, por consiguiente, un agontista inverso hace lo opuesto de un agonista Si un agonista aumenta la transducción de señal. del novel basal, el agonista apveção la dismanaye. incluso por debajo de los níveles hasales. Timbién, en contraste con los antagonesias, que estabilizan el estado de reposo, los agunistas inversos estabilizanun es ado de mactivación (Eiguras 3/11 y 3/13). No está ciaro todaviu si el estado inactivado del agonista. inverso puede distinguise clinicamente del estadode reposti del antagonista silencioso en las receptores. innotiopic is. Entre tanto, las agonistas inversos signen siendo un concepto far tracológico moy microsa ne

En resumen, los receptores acoplados a canales ionicos actuan en un espectio agorista y se han descrito fármacos. que pueden produc e cambins de conformación en estos receptores para crear cuarquier estado desde el agonista. was as agonista parcial, al arragonista silencioso y hasta el agunista inverso (Figura 3-4). Cuando uno considera el espectro de transclucción de señal en este sentido, es faccomprender por que los agentes en cada punto a la largodel espectro agonista difieren fanto entre sa y por que sus acciones clinicas son ran discintas.



estado de inactivación posiblemente revertido inmediatamente por un anlagon sta i provoca un estado de cierre.

el agonista inverso

por 10 m

Las incluso into estados de capales tonicos reginados por ligando que aquellos determinados por el espectro la tratado anteriormente y mostrado en las Esparas 3 d.a. 3 13. Los estados tratados basta abura sou aquellos de agentes que funcionan a lo bargo del espectro de la capacidad por un agontata total hasta el méximo cierre dei canal ionico causado por el agonasta riverso. Tutes e a inhos en la conformación causados por la acción aguada de los agentes a to largo de este espectro estan sujetos a cumbios en el tiempo, ya que los receptores tiemen la capacidad de adaptorse, especialmente quando hay una expusición excesiva o crónica a ellos

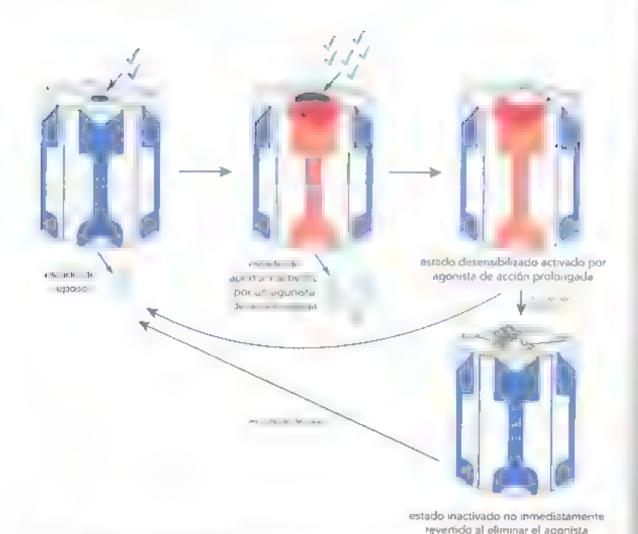
Ys bernos bratado el estado de reposo, el estado abierto y las estados cercados mostrados en la Figura 3-14. ¿as estados en la Figura 3-14. ¿as estados en la Figura 3-14. ¡fambién hemos explicado brevemente la "nactivación como un estado que puede ser causado par la administración aguda de un agonista anverso, comenzando con un cambio de conformación sapido en el cano, tónico que premero lo cierra para, con el tiempo, estabilizar el canal en una conformación mactiva que puede ser revertido relativamente sipido por un antagonista, el cual re-estabiliza el canal iónico en el estado de reposo (Figuras 3-11 a 3-13). La desensibilización es ambien otro estado del canal tónico regulado por ligando mostrado en la Figura 3-14.

La desensibilización des receptor acoptado al canalionico puede ser causada por la exposición prelangada a los agorestas y puede ser una formo de profeccado de los receptores frente a una sobreestimulación. Un agonistaque actua sobre el canal innico regulado por ligando. primero induce un cambio en la conformación del receptor que abre el canal, pero con la presencia continua de este agonista con el Tempo, lleva a otro cambio de conformación donde el receptor esencialmente deja de responder al agonista incluso cuondo el agonista estátodavia presente. Enfonces se considera que el recepior. esia desensibi izado (l'iguras 3-14 y 3-15). Este estado de desensibulzación puede, en un pruner momento, ser revertido relativamente rápido eliminando el agonista (Figura 3-15). Sin embargo, si el agonista estámás dempo, cuestión de horas, el receptor pasa de taxestado de simple desensibilización a uno de mactivación (Figura 3-15). Este estado no es revertado simplemente aleliminar el agonista, ya que también se necesitan horas en ausencia del agonista para pasar de nuevo al estado de repuso, donde el receptor es utra vez sensible a una nueva exposition all agents tall riggers 3- 5).

Li estado de mactivación queda mejor caracterizado para los receptores con tiérgocos occutivacos «canales sómeos regulados por ligando que normalmente responden as neurotransmisor endógeno acetidodina. La acetidodina es hidrolizada rapidamente por la abundante enzi na acetiloumesterina, de mintera que ráriemente trenen la oportamidad de desensibilidas e inactivas sus receptores nicotinicos. Sun embargo, la nicotina no es



Figure 1-14 Cinco estados de los canales récicos regulados por lignedo. Aqui están resumidos fos cinco estados conocidos de los canales intre expulsos o por lignedo en estados conocidos de los canales como esquante por mande se gluere. In my expuente que estado destados de los estados constituiros compromento que pueda o no Pever e una transidad de esta detectable. En el estado abiento, los oprados se abrara parente la conductar a de um a traves del para flevando a la transitución de seña. En el estado en los parales milhos en aparel por los por los por los por los por los parales milhos en los parales milhos en los por los portes por los portes por los portes por los portes portes por los portes por los portes portes por los portes por los portes po



* 196 E. Apertura, desensibilizacción o inactivación por agonistas. Os agonistas consean que los lamanes incomos requiados por espacido se abran más frequentemente, as remortando la conductamos conselectos estado de repeso. Una exposição o agonistas pareira fraza, que un cuma moto regulaço por ligando entre on enestado desensibilizado en en la seja de exponder al agonista, un un entre o la popar a un de la eficiamos en por el parte de apendado, en entre estado balgante depida. En embargo, si esta un de la eficación de la consecuencia de consecuencia de la estado no se recurso en el parte de actual de la estado no se recurso en el parte de actual de la estado no se recurso en el parte de actual de la estado no se recurso en entre del carrollo de la estado no se recurso en el parte de actual de la estado no se recurso en el parte de estado de la estado no se recurso en el parte de la estado no se recurso en el parte de la estado no se recurso.

hidralizado por la acetilconnesteraso y es bien conocida por estimular los receptores coloreirgicos nacotínicos jan profundamente y por tanto tiempo, que los receptores no solo se desensibilizan en el tiempo que se tarda en fumar un cigarrillo, aino que también quedan mocilivados a largo piazo durante el tiempo que normalmente se tarda en volver a encender otro cigarrillo. Alguna vez se ha preguntado por que los cigarrillos tienen la torgitud que tienen y por que la mayoría de los fumadores fuman aporte al dia (30 cigarrillos) en unas 16 horas de vigula? Todo tiene que ver con el ajuste de la dosis de la nicotina a la naturaleza de la acción

de los receptores accotántos descrita aquí. La adicción a la nicotina y a otras sustancias se describe coa más detaile en el Capítulo 13 sobre impulsividad y abuso de xustancias. Estas transiciones entre varios estados des receptor inducidos por agonistas se muestran en la Figura 3-15.

Madulación alosterica: MAPa y MANs

Los canales tómicos regulados por ligando están regulados por mas neurotransmisores de los que se unen a ellos. Es decir, hay otras moléculas que no son neurotransmisores pero que pueden unirse al complejo.









Coundo un neurotransmisor se une al receptor activando un canal de iones, el canal se ebre más frocuentemente. Sin embargo, cuendo AMBOS, el sie mativo a mon y modurado laborem i pristi va yPA64, antinen a leceptor el lata, el gitar in la major de la ficial de la calabacter de

Modeladores alestéricos positivos, à os moduladores ainstereros sus ligandos que se unquia abror situa distintos del sullo de misso de capacidade en la companidade en la comp

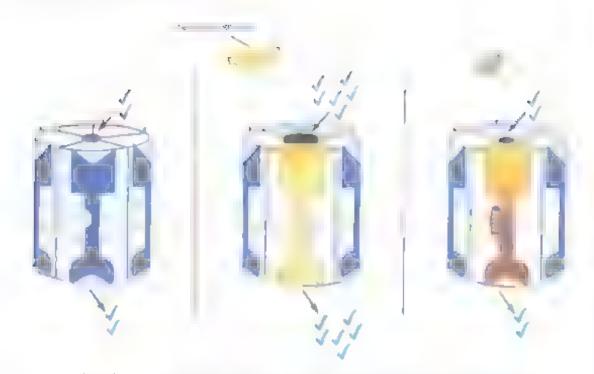
receptor/canal iónico en satos distuitos de donde se inten los neuro transmisores. Estos situis se llaman "alustéricas" (literalmente "en utro sitio") y los Lgandos que se unen alli se llaman moduladores alostéricos. Estos lignodos aon moduladores más que neurotransmisores purque no tienen actividad o muy poca por ellos mismos en ausencia del neurotransmisor. Los moduladores abistéricos funcionan nai solo en presencia de un tiemotransmisor.

Eay dos formas de moduladores alostéricos, aquellos que posencian la acción del neurotransmisor, y por ello son llamados moduladores alostéricos positivos (MAP), y aquellos que bloquean la acción del neurotransmisor, y por eso se llaman moduladores alostéricos negativos (MANI).

Especificamente, cuando los MAP o MANs se unen a sus subos alostericos mientras el neurotransmisor no está unido a su sitio, el PAM o MAN no tienen n aguna acción. Sin embargo, cuando un PAM se une a su sitio atostérico mientras el neurotransmisor está en so sitio atostérico mientras el neurotransmisor está en so sitio, el PAM causa cambios de conformación en el canal jórico regulado por agando que abeiran el canal incluso más y más frecuentemente que con

ur agomsta tota, por se miseno. E gura 3-16. Estade rllo que c. AM se de la real positiva" Un buen elempto de MAP ion ais benzodiacepinas. Estos ligandos potencian la acción del GABA en apos-GABA A de canales ionicos de cloro e galacios por ligando. La umón de GABA a los sitios de unión-GABA-A incrementa el flujo rómico de cloro mediante la apertura del canal tónico, y las benzodracepinas que actuan como agonistas en los receptores benzodracepinicos en otra parte del consplejo receptor GABA: A causan e) efecto de amplificación de GABA. en términos de flujo jónico de cloro al abrirse el canade iones a un mayor grado y más frecuentemente Clinicamente, esto se manifiesta como accidites. ammotiticas, hippriticas, anticonvulsivas, ammésicas y relojantes musculares. En este ejemplo, las benzodiacepanas actuan como agonistas completos en el sitto PAAL

Por otro lado, cuando an MAN se une a su situralesterico ementras el neurotransinisor reside en su sitio de umón agometa, el MAN causa cienbios de conformación del canal tónico regulado por agondo que bloquea o reduce las acciones que normalmente ocurren



Cuando un neurotransmisor se une a los receptores activando un canal de iones.

y el modulado la aloster lo llegativo (MAN) estan indos a l'eceptor le calla se abreiron mucho menos frecuencia y permite la entrada de menos iones en la célula.

no 1. 1 Moduladores alentáricos negativos. MANs. Los mindos denis alens induscrios de agentes que se una o sitios ou notos a fos afectamentes menos en una exergia en espacio a anti- en el 1. 3 medialidores alentarios negativos en la terrestración propia sino que religionar en medialidores positivos, o MAP) o bloquesto (moduladores alentarios negativos, o MAVs) las akir ondo de lo neuros anexistentes. Cuando un MAN se la elas su sitios de unido a la visica de la degunda de la nativa en el se abre con munos fiécularios que cuando el agunista está anido portunizario asi fij antirado de un neuros negativos en al altitudo portunizario asi fij antirado de un neuros portunizarios en altitudo.

conndo el neurotransmisor actúa solo (Figura 3-17). Es por ello que al MAN se lo denomina "negativa" Como ejemplo, los MANs que actuais en este mismo sitio de unión incluyen las agonistas inversos benaodlacepinas. Aunque son solo experimentales, como era de esperar, tienen los acciones opuestas a las de los agonistas totales benzodiacepinas y disminuyen la conductancia de cloro a través del cantil iónico, tanto que causan ataques de pánico, crisis epilépticas y alguna mejoria en la memoria

los efectos clima is opuestos de un agonista total benzodiacepina. Así, el mismo suto nlontérico puede tener labro acciones PAM como MAN, dependiendo de se el ligando es un agonista total o un agonista apreiso. Otros MANs para los esceptores NMDA incluyen PDP, o fenciclidata, (también llamada "polvo de ángel") y su agente anestésico estructuralmente relacionado, ketamina. Estos agentes se unen a un sitio en el canal de calcio pero pueden entritr en el canal para bloqueació úrnicamente cuando el canal está abierto. Cuando la PSP

o la ketamina se unen a su sitro MAN, impiden que la cotransmisión glutamato/glicina abra el canal.

CANALES IÓNICOS SENSIBLES A VOLTAJE COMO OBJETIVOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Estructura y función

No todos los canales iómicos están regulados por igandos neurotransmisores. De hecho, los aspectos críticos de la conducción nerviosa, los potenciales de acción y la liberación del neurotransmisor entán todos encidados por otra clase de canales iómicos, conocidos como canales iómicos "sensibles o voltope" o "regulados por voltaje" porque sus aperes as accios están es actuados has acciaga iómica o el potencial de voltaje a lo targo de la membrasia en los que residen. El impuiso eléctrico en una neurona, tambien

Componentes iónicos de un potencial de acción



ennocido como potencial de acción, se desencadena por la suma de diversos eventos de neuroteassmisión neuroquímicos y eléctricos, lesto se recoge extensamente en el Capitado L. el cual describe las bases químicas de la neurotraminissión y la transducción de señal.

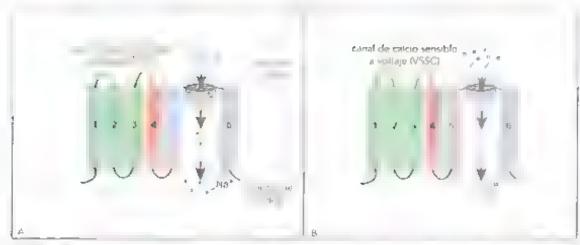
Los componentes iónicos de un potencial de acción ge muestron en la Figura 3-18. La premera fase es la del sodio, apresarándose "cuesta abajo" dentro del mediuinterno de la neurona, deficiente en sodio y cargada. negativamente (Figura 3-18A). Esto es posible cuando ina capates de sodio sensibles a voltaje ubren las puertas y dejan entrar al sodio. Unos milisegundos despues, los canales de calcio tienen la inisma idea, con sus canales tónicos regulados por voltaje abiertos por el cambio en el potencial de voltaje causado por el sodio que ha entrado I go a SRB is calmente pespues de que es potencial de acción se haya ido, durante la recuperación dei medio-sterno eléctrico inicial de la neurona, el potasso vueive dentro de la célula a través de los canales de potasio a medida que el sodio es bombeado otra vez fuera (Figura-3 18C). Altora se sabe, o se sospecha, que hay varios farmacos psicotrópicos que funcionan a partir de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) y canales de calcio sensibles a voltaje (CCDV). Estas ciases de canales de iones se tratarán aqui. Los canales de potasio son menos conocidos como objetivo de los fármacos psecotrópicos, y por tanto no repararemos en ellos.

Canales de socio sensibles a voltaje (VSSCs)
Muchas dimensiones de la estructura del canal sónico son
similares para los VSSCs y los CCDV. Ambos menen un
"pero" que es el propio canal, permitsendo a los iones visjar
desde un lado de la membrana al otro. Sin embargo, los
canales tónicos regulados por voltaje tienen una estructura
más complicada que simplemente un agujero o poro en la
membrana. Estos canales son largas series de amanuácidos,
que contienen suba radades, y hay cuotro subunidades
distantas que están conectadas para formar el puro

lundamental, conocido como subunidad ana. Además, otras proteínas están asociadas con las cuatro subunidades y parecen tener funciones reguladoras

Construyamos un canal tótuco sensible a voltaje desdeel principio y describames las funciones conocidas para cada parte de las protemas que forman estas canales. La subunidad de una proteina formadora de poro tiene seix segmentos (massmembrana (Figura 3-19). El segmento transmembrana 4 puede detectar la diferencia de cargo en la membrana, y es así la porte más electricamente sensible. del canal sensible a voltage. El segmento transmembrana 4 funciona como un voltimetro, y essando detecta un cambio en la carga iónica a través de la membrana y puede alertar al resto de la proteina e insciar cambios de conformacion del canal de iones para abrir o cerraria. Esta misma estructura general existe tanto para lus canares. de audio sensibles a voltaje (Figuro 3-19A) como para los canales de calcio sensibles a voltaje (Figura 3-19B), perola secuencia exacta de aprinoacidos de las subunidades de proteina es obviamente distinta para los CSDVs que para los CCDVs. Cada subumdad de un canal sónico sensible. a votase tiene un circuito extracelular de aminoácidos entre los segmentos 5 y 6 transmembrana "Figura 3-19). Esta sección de aminoacidos strité como "filtro iónico" y está localizada en una postción que le permite cubrir la apertura externa del porp. Esto se justica como un colador configurado niolecularmente para permitir solo fonet de sodio filtrados a través del canal de sodio y solo iones de calcio a través del cana, de calcio (Figura 3-19).

Custro copias de la versión del canal de nodio de esta proteína están ensartadas juntas para formar un poro de la la la resemble la voltaje (Figura 3-20A). Los circuitos de ammodesdos citopiásmicos que unen estas cuatro subunidades non sitios que regulas diversas funciones del canal de sodio. Por ejemplo, en el circuito conector entre la tercera y casarla subunidad de un VSSC, hay aminoácidos que acritan como un "tapón" para cerrar el canal. Como una bola en una



Appare 1. I di comme de combles de ondre y piète e sublica voltaje di di competitationère exprise de manierataja e A de digle on a di di competitatione de maniera de

cadena de amuniácidos, este "inactivados de poro" bloquea el canal en la superficie interna de la membrana del poro (Figura 3-20A y B). Esto es un bloqueo físico de la apertura del poro y recuerda al tapón de una bañera obstruyendo el sumidero de esta. La unidad alfa formadora de poro de canal de sodio sensible a voltaje también se muestra como un icomo en la rigura 3-20B con un orificio en el medio del puro y un inactivador de poro preparado para taposar la apertura desde dentro.

Machas figuras en las libros de texto representan los canales tónicos sensibles a voltaje con la paete externa de la célula en la parte superior de la figura; esta es ta formuen que se muestra el canal de iones en las Figuras 3-20A y B. Aous, nosotros también mostcamos el aspecto del cana. cuando el interior de la célula está en la parte superior de la figura, dado que a lo largo de este libro estos canales se mostrarán frecuentemente en las membranas. presmápticas donde el interior de la neurona está arribay el exterior de la neurona, su sinapsis, abajo, como la orientación representada en la Figura 3-200. En cualquier caso, el sodio se mantiene fuera de la neurona cuando el canal está cerrado o mactivado y la dirección del flujo de sodio va hacia la neurona cuando el canal está abserto, activado y el poro no está taponado con los circuitos de aminoácidos mactivadores del poro,

Los canales de sodio sensibles a voltaje pueden tener uma o más proteinas reguladoras, alguma de las cuales se darrar umitades β. 10, ω 22013 ser el area "masmerobrana"; flanqueando la umidad a formadora de poro (Figura 3-20C). Lo función de estas subumidades β no está chramente establecida, pero pueden modificar las acciones de la umidad a y por tanto solutir indirectamente en la apertura y el cierre del canal. Es posible que las amidades β sean fosfoprotetuas y que su estado de tosforilación o desfosforilación pudiera

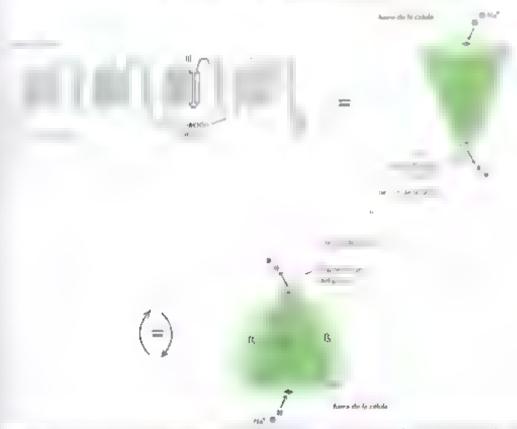
controlar ei grado de influencia que ejercen sobre la regulación de los canales iónicos. De becho, la unidad a también puede ser una fostoproteina, con la posibilidad de que su prupio estado de fosfornación puedo estar regulado. por las cascadas de la transducción de señal y así incrementar. o disminute la sensibilidad del canal tomos a los cambros del entorno tómico. Ento se trata en el Capítulo 1 como pacte. de la cascada de transducción de señal. Los canales de innesen algunos casos pueden actuar como un tercer, cuarto o sucesivos inensajeros activados por neurofransmisión. Ambas subunidades β y la misma subunidad a puede tener giversos se los donde las la maços paleotrapie as acada, especialmente los anticopyulsivos, algunos de los cuares son también atiles como estabulzadores del bumor o como tratamientos para ei dolor cránico, Los fármacos especificos se discutirán con más detalle en los capitalos de los estabilizadores del humor y el dolor.

En la Figura 3-21 se muestran tres estados diferentes de un VSSC. Si canal puede estar abierto y activo, un estado que permite el lujo artixumo de iones a través de la unidad affa (Figura 3-21A). Cuando sa canal de sodio riccesita detener el flujo de iones tiene dos estados que pueden hacerio. Un estado actua muy rápidamente para colocar el anactivador de paro en su lugar, deteniendo el flujo de iones tan rápido que el canal aún no se ha cerrado (Figura 3-2.B). Oum estado de mactivación, de hecho, cierra el canal con cambias de conformación en la forma del canal sónico (Figura 3-21C). El mecanismo de mactivación del poro puede ser para una

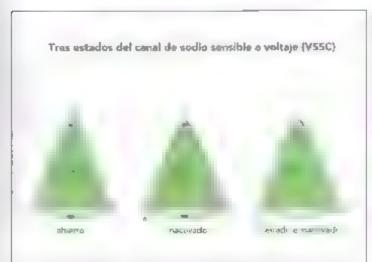
mactivición rápida, y el mecanismo de cierre del capal puede ser para un estado más estable de inactivación, pero estrano está del todo cares

as muchos subtipos de canales de socio, pero jos deta a side como estante les encados en 1 mas por la localización diferente en el cerebro, por sua funciones

Custro subunidades combinadas forman la subunidad alfa del poro, o el catan par reedio, de arry 250 cm in in sour o set able - set appo-



E poro alla del anal de soon annable a voltaje. É poro alla del anal de socio accidid a voltaje comprende statru su la susta de sample e de de la periode de la mera y parta abbandad actuan como un la leval del periode sample nuol ni canal. Aqui mostramos una versión grahea de sa unidad sefa con la porción nichacelular en la puste superión (C).



In the Line Estadors disconsisted sociale sensible a volta el convició queder el partir el el cado de apertura intervendo mental el estador el como estador el estador el como estador el como el como

diferentes y por las acciones de los distintos firmacios tan soto están empezando a discernirse abera. Para el psiculormocologo, lo interesante en este momento es el hecho de que diversos carates de sodio pueden ser los situas de acción de varios anticonviciativos, algunais de los cuales tienen propiedades estabilizadoras del humor y de reducción del dolor. La mayoría de los anticonvinsivos actualmente disportábles (tenen probablemente multiples et acciones específicas de fármacos concretos se expondrán en los capitalos que tratan trastornos específicas

Canales de corcio sensibles a voltaje. CCDVs)
Muchos aspectos de los CCDVs y CSDVs son similares
no solo sus inmibres. Como sus primos, los canales de
sodio sensible a voltaje, jos canales de calcio también
tienen suburadades con seis segmentos transmensbrang.

con el segmesto 4 como volt metro y con los amanda idos extrace diares que hacen la conectón de los segmentos 5 y 6, actuando como confider nómeo sodo esta vez como un cotador que perm le la entrado del cacio en la celula, y podel sodio (Figura 3 198). Obviamente la secuencia esocia de aminoácidos difiere entre un cinas de sodio y uno de calcio, pero tienen una estructura y organización general muy similares.

Como en los canales de sodio sensides a voltaje, los CCDVs también ensarian cuatro de sus subunidades para formar un poro, llamado en este caso unidad et appara 3-22A y B). La cadena de ammoacidos de conexión tiene también actividades funcionales que pueden regular el funcionamiento de los canales de calcio, pero en este caso las funciones son distintas de aquellas de los canales que sodio. Es decir, no hay un inactividor de poro actuando como tapón para el CCDV, como se describió untes para el CSDV. En logar de esto, los Amusoacidos

Cuatro subunidades se combinan para formar la subunidad e formadora del poro 1 o canal, para calcio de un VSSC (canal de sodio sensible a voltajo)

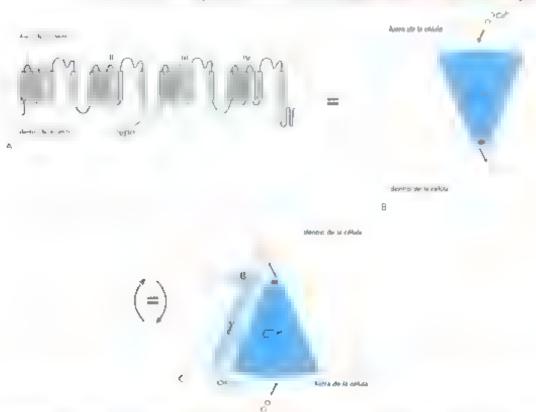


Figure 7: Poro Affait del canal de calció sénuble a voltage. El puno a de canal du calcio sensible a voltage describigió comprende control a contr

La apertara de un canar de chicio Nilo P/Q prosinaptico sensible a voltaje precipita la liberación dei neurotransmisor



Carrelins de calciro sencibles a voltaje N y PVO con carroles de labor sen oficia sona, no na referentes cola religion de indica se denominar cana en 19 e PVO. Esconarea el de recentro pre inaccions y lacempare el alego en carrello de la recentración de la rec

que concean la segunda y la tercera subtanted del canal de la cambie a vortue a vortue trabujan come au cepo para atrapar las vesículas sinapticas y regular la liberación del neurotransmisión sináptica (Pigura 3-22A y 3-23). La orientación del canal de calcio en la Figura 3-22B se presenta con la parte externa de la cétula en la parte superior de la página, pero cón el interior de la cétula en la parte superior de la página de la Figura 3-22C, de manera que el lector puede ver cómo estos canales parden mirar hacia dentro en distintas configuraciones en el espacio. En todos los casos, la dirección del flujo rómico es desde fuera hacia dentro de la cétula cuando ese canal se abre para permitir que el flujo de jones lengo lugar.

Varias proteinas flaqquean la unidad formadora de poro ct, de un VSCC; estas se llaman γ β γ ct, δ. En la Figura 3 22C se muentran unidades γ que abarcan la membrana, las unidades β citoplasmáticas, y uno curiosa proteina llamada ct, δ. purque tiene dos partes: um parte 8 que es transmembrana y una parte α, que es extracelular (Figura 3 22C). Ahora estamos empezando a entender las funciones de todas estas proteinas asociadas con la unidad formadora de poro a, del canal de calcio semanta a voir aje pero γa se sabe que na proteina in δ es embartes de unidad formadora atraccas psinote ipi os γ que pro firestar a spinotal e fa rega acamona de cambios de or firma antre del canal e en res para camona da manera en que este se abre y se cierra.

Como seria de esperar, hay varios subtipos de CCDVs (Tabla 3-4). La extensa serie de canales de calcio sensibles a voltage indrea que el terrupo "canales" de calcio" és demasiado general y de becho puede ser confuso. Por ejemplo, los canales de calcio asociados conlos canales iónicos regulados por ligando, tratados en la sección auterior, especialmente aquelios asociados conel giutamato y los receptores sonol rópicos colinérgicos. orcotimens, pertenecen a una clase completamente. distinta de canales iónicos de estos canales de calciosensibles a voi aje explicados aqui. Como hemosmencionado, los canales de calcin asociados con estaclase de canales rónicos expucados previamente sondenom nados canales (ómicos regulados por aga -10). receptores ionotropic is o receptore gados a casiales. innicas, para distinguirlos de los CCDVs.

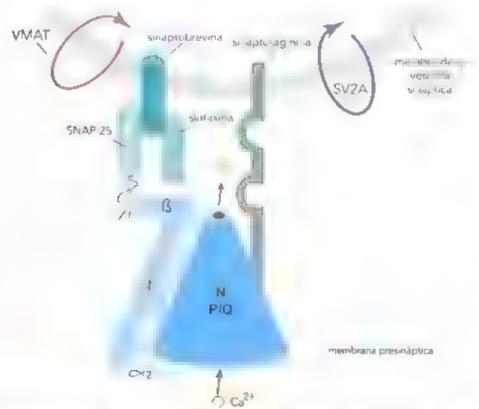
Los subtipos específicos de CCDVs de más interés en psicofarmaculogía aon aquellos que son presinápticos, que regulan la liberación del neurotransznisor y que son el objetivo de ciertos fármacos psicofropicos. Este subtipo de canales de calcio sensibles a voltaje se muestra en la Tabia 3-4 y son conocidos como canales N o P/Q.

Otro subtipo de VSCC bien ennocido es el canal L. Este canal existe no solo en el sistema nervioso central, donde sus funciones se están todavia estadiando, sino tembién en el tejido muscular liso, donde regula la presión de la sangre y slonde un grupo de farmacos conocidos como dibidroparidinas ("bloqueadores del canal de calcio") interactúan como antihipertensivos terapéuticos para bajar

telifa # 4. Subtipos de canales de cafeir sensibles a voltaje (CCDV)

L	Ca, 1.2.1.3	Coerpos celuiares, dundintas	Capitatión de genera, integración sináptica
2/1	Ca 22	Terminales nerviosos. Dendotas, cumpos celulares	Liberación del transmisor Integlición znáplika
P/O	Ca, 21	Terminales nerviosos. Dendritas, cuerpos calulares	Liberación del transmisor Integración sinaplica
R	Co., 23	Courpo celoures, dendirlas. Terminales nerviosos	Liberation de transmisor Estimulaciones repetitivas, integração sinaprica
T	Ca, 3 1 3.2 3.3	Compos celalares, dendutas	Marcapasos, entimotación repetitiva exegración sinaplica

Acoplamiento de la vesicula sináptica con la membrana presinaptica, canal de calcio sensible a voltaje (VSCC) y proteinas cepo



2 pro - - Probléms cepo Aque se muestran fas protechas que orien e canar de cúltiro sensible a voltago que sa veste pas surapte as llumida, invoternas capo estas un ligor a disAP 25, la creapitatione da la muestra y la lacal matagone y A no deportar el poe tro in VMAN massportador vesicolar monoum ne gico. Pro transportador se está el denecha. El reconismo de este transportador no está claro todavas, paro se sabe que el antigidificatio investracatam se una el este siño.

fa terram artestal. Los canales R y T son la ribien de interes y algumin a cheogyulatyos y fármocos parçal reputos paredes también interaccionar allo, pero las funciones exactas de estos canales mán están siendo investigadas.

cas CCDV N y P/Q presundpticos trenen un popel espresa heado en regular la liberación del neucotramanisor. porque están unidos por "cepos" moleculares a las vesículas. studencius (Figura 3-23). Es decir entos canajes estanenganchados a los vestenha sinapticas. Algunos expertos lo consideran como una pistola de corcho -cargada con neurotransmusores empaquetados en una bula de vesículapresanaphea (regura 3-25A), lista para ser disparaoa. en una neurona postainaptica tan pronto como llega et rapalso nerviuso (Figura 3-23B). Algunas de los detalles estrus timples de las conexiones projeculares -concretumente coo las proteuras cepe- que conectan los CUDV N y F/Q con la vesicula suràptica se muestran en la l'igora 3-24. Si un filmisco interfiere con la capacidad del canal para aborse y dejar entrar el calcio, at vencula sináptica permanece ligada. al canal de carcio sensible al voltaje. La netaptransmisión: puede au ser evitada y esto puede ser descable en estados de excenva neurotranspissón, lales como el dolor, crisisrrania o ansiedad. Esto puede explicar las acciones de mertos anticonyulsivos

En efecto, la arzón de ser para los canales N y P/Q sensibles a voltaje presincipaleos es la liberación de neurotzanamisor. Cuando un impulso nervioso tavade el úreo presinciptica, este bace que cambie la caego a lo largo de la membrana, abriendo entonces el VSCC y permitiendo que entre el calcio; esto produce que ta vesa ula sináptica se acople destro, fondiéndose con la recobrana prestadoptica, arrojondo su contenido de aguarotranspissor destro de la sinapsis para hacer efectiva la neurotranspisión (Figura 3-25 y 3-26). Esta conversión de un impulso eléctrico en un mensaje químico es desencadenada por el calcio y a veces se denomina acopiamiento de excitación secreción

Se cree que los anticonvultivos actuan en diversos VSSCs y CCEV y serán explicados con más detalle en los capítulos cliricos correspondientes. Muchos de estos anticonvitátivos tienen varias aplicaciones en psicofarmacología, desde el dolor crónico a la migraña, desde la manta bipolar o la depresión hipolas o al mantenamiento del trastomo hipolas, y posiblemente como aumolíticos y nyudas para el sucño. Estos aplicaciones específicas y muchos más detalles sobre us hipoláticos mecanismos de acción son emplorados en profundidad en los capítulos clínicos que tratan los diversos bistomos psigniáricos.

CANALES IÓNICOS Y NEUROTRANSMISIÓN

Aunque los diversos subtipos de canales tónicos sensibles a voltaje y regulados por ligandos son presentados separadamente, lo cierto es que funcionan conjuntamente durance fa neu utransmisson. Cuando fas accumes de todos estos canales de joues están bien orquestadas, la commincación cerebra, se vueive una mexela magica de mensajes electricos y quimacos que se hace posible por los canales torucos. Las accomes coordinadas de los canales joucos durante la neurotransmisión se flustran en las Figuras 3-25 y 3-26.

La miciación de la neurotransivisión qui mica por la capacidad de la neurona de integrar todas sus entradas y traducidas en un impulso electrico se presenta en el Capitulo I. Abara conocemos cómo los canales iónicos participan en este procesa. Una vez que una seuronas techos e integra sus entradas desde otras neuronas, las codifica en un potencial de acción, y ese impulso nervitas es enviado inmediatamente a lu largo del axón via los canales de sodio sensibles a voltaje establecidos en el axón (Figura 3-25)

El potencial de acción puede ser descrito como el encenoido de ana mecha, con la mecha queminidose desde el segmento inicia del axón al terminal axónico. El movimiento del extremo que se quema de la mecha es

DE SORT BE STORY OF THE STORY O

la neurona y transporte el impulso eséctrico generado al VSSC siguiente (Figura 3-25). Cuando el impulso eléctrico alcanza el terminal axónico, se encuentra con los capales de caucso sensibles a voltase en la membrana neuronal presináptica, ya cargados con vesiculas sinápticas y listos para su activación (ver el iermina) axónico de la peurona A en la Figura 3-25).

Cuando el ampulso eléctrico es detectado por elvolt metro en el canal de calcio sensible a vocaje, se abre el canal de calcio, permite que el calcio entre y *jbang!* el neurotransmisor es liberado en una mbede sustancias químicas sinápticas desde el terminal axónico presinóptico por medio del acoplamiento de excitación-secreción y er el terminal axónico de la neurona A en la Figura 3-25 y unas ilustraciones aumentadas de esto en la Figura 3-26). Los detalles de este priviese de la linguistre de la secono de la linguistre de la linguis se muestran en la Figura 3-26, comenzando con el potencial de acción a punto de anvador el terminal. presinaptico con un VSSC cerrado situado a Jado de otro VSCC cerrado pero estabilizado enganchado a su vesicula sináptica (Figura 326A). Cuando el impulso nervioso llega al termina, axónico, primero socude al VSSC como una onda de cargas de sodio positivas tlevacias por la apertura de los canales de sodio previos, lo cual es detectado por el voltimetro del canal de sodio (Figura 3-26B). Esto abre el último canal de sodio mostrado, permitiendo entrar al sodio (Figura 26C). La consecuencia de esta entrada de sodio es el cambio de la carga eléctrica cerca del canal de calcio. esto es entonces detectado por el voltimeiro del VSCC. (Figura 3-26D). A continuación, el canal de calcio se abre (Figura 3-26E). En este punto, la neurotransmisión

acople et, la parte literna de la membrana presmapina y se fosione con él, arropando sus contendos de neumbra simvores fuera de la membrana y dentro de la smajsas (rigura 3-26G). Este asombraso proceso ocarre casi instantanta y simultaneamente conforme mashos CCDY liberan el neurotranso: sor desde muchas vesiculas sinápticas.

Resumen de la propagación de la señal pres naptica a la postsuráptica



finding all x 5. Proprigación de señal. Resumen de la propagación de señal desde la neurona pristruptina a fa ponsimptina de guinera un impulso nervideo en la neurona A, y el potencia, de accion es división a lo rargo de jacon via los caracies de sodro sensibles a voltage hasta que llega a los caracies de codro sensibles a virtaga este los asistentes as elemantes de figuras de neuron anumisores en el entroda acomo o la aperte la facilitación de la montra acomo en acida en la Regacia fel acomo a los receptores posteriores en la dendrito de la neurona B desentadena la despotanzación de la montranación de la señal portundades.

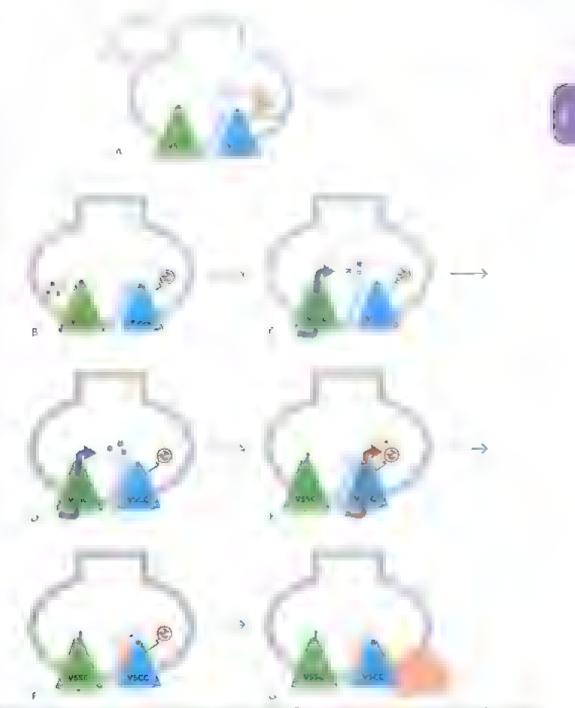


Fig. 1. Acoptamiento de excitación-secreción Aqui so recessivan los detallos de acoptamiento de excitación-secreción. Un potencial de la les codificado por la neurona y comado al terninha acumen por escala da les mantes de social secretaria a verte como a la legión de acoptamiento por esta como en acoptamiento que el carreción de legión de social de la como en acoptamiento de la como en acoptamiento como esta como en acoptamiento como en acoptamiento que el carreción de la concentración de la como en acoptamiento que el carreción de la concentración de la como esta y permitento que el carreción de la concentración de la como esta permitento que el carreción de la concentración de la como esta permitento de la como en como en

Hasta equi, tan solo aproxomadamente la mitad de los femborenes recuem ques de la neurotrans, tistos quinnes has sido deser los. La otra mutad neu-re enla otra parte de la sinapsis. Es decir, la recepción del peprotransurant liberado abora neurze en la genrona B (Figure 3-25), que puede preparar otro un valso nerviosoen la neurona B. Todo este proceso «desde la generación de un impulso nervioso y su propagación por la neurona. A hasta su terminal nervioso, pasando por el envio de neurotransmisión química a la neurona B, y finalmente la propagación de este segundo ampulso pervioso por la neurona B se resume en la Figura 3-25. Los canales de sodio sensibles a voltaje en la neurona presinaptica A propagan el impulso allí, después, los canales de calcio sensibles a voltaje en la neurona presmaptica A libera-sel neurotramentisor glutamato. Los canales iómicos regulados por ligando en las dendritas de la neurona. postsmaptica B reciben injuediatamente esta aferencia promise it address on every easily processor of the every un impulso nervioso propagado en la neurona B por los canales de audio sensibles a voltaje en esa neucona-También los canales tômicos regulados por ligando de la neurona postsináptica B traducen la señal química de giutamato en otro tipo de fenómeno eléctrico, llamado potenciación a largo plazo, pora cansar cambios en la función de la neurona B.



RESUMEN

Los canales sónicos y las enzunas son los objetivos clave de um hos la major se pare vicepar es la conserprende, porque estos objetivos son reguladores fundamenta es de la númera as insistes quanta a de la cascada de transducción de señal.

Hay dos clates importantes de canales de iones: los canales iónicos regulados por ligandos y los canales iónicos sensibles a voltaje. La apertura de los canales iónicos regulados por ligandos está regulada por los necototransmisores, imentras que la apertura de los canales de iones sensibles a voltaje se regula mediante la carga a lo largo de la membrana en la que residen.

Les canales téquens regulados por ligando son auto canales tornees como receptores. También se las sucle denomanar receptores conotrópicos, así como receptores ligados a canales de iones, tipa subclase de los canales tórneos regulados por ligando tiene una estructura pentamienca e meluye receptores. GARA, receptores colinérgicos nicotínicos, receptores actulos réceptores colinérgicos nicotínicos, receptores actulos réceptores de glucioa. La otra aubelase de conales ióricos regulados por ligando tiene ana estructura teleamérica é integra muchos receptores de gluciamos, inch yendo los aubtipos AMPA, kniusto y NMMA.

Los agandos actuan en los canales tómicos regulados por ligando a lo targo de un espectro agonista, desde el agonisto total hosta el agonisto parciul, gasamos por el antagonista y el agonisto inverso. Los canales iónicos de compuerta asociados a ligandos pueden estas regulados no soto por neutotriassitiscores que actuan como agonistas sano también a través de meléculas que interactivam en otros sitios sobre el receptor, ya seu potenciando la acción de los neurotransimisores agonistas como moduladores afostericos positivos (MAPs) o disminuyendo la acción de los neurotransmisores agonistas como moduladores afostéricos negativos (MANs). Ademán, estos receptores existên en numerosos estados, abiertos, en reporto, cerrados, inactivados o desensibilidados.

La segunda clase importante de canales de innes se demonitra canales rónicos sensibles a voltaje o regulados por voltaje, ya que ae abren y se eserum segun los cambios de voltaje a lo largo de la membrana. Los canales relevantes de esta clase de interés en psicofarmacologia son los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCa) y los canales de calçio sensibles a voltaje (VSSCa) y los canales de calçio sensibles a voltaje (CCDVs). Muchos anticonvulsivos se umen a diversos sittos en estas canales y pueden ejencer sus acciones anticonvulsivas por este mecanismo, utí como sus acciones como estabilizadores del humor, como tratamientos para el dolor crómeo, como austolíticos o como medicaciones para el aueño,

Sintomas de la psicoste 77

Les tres principales hipótesis de la patensis y sus redes de nouvotramentares 78

La hipotesta dopaminérgica clésica de la pricosta y la esquizofrante 79

La red de neurotransmisores dopaminérgicos 79
Le impotente dopaminérgica clásica de los síntomes
positivos de la palcosis: hipodopaminergia
mesolimbica 90

Corolario de la hipótesia dopaminergica clásica de la esquizofrenia, hipodopaminergia mesocortical y antomas cognitivos, negativos y afactivos de la esquizofrenia 95

La hipótesis giutamatérgica de la psicosis y la esqueofrania 95

Le red de neurotransmisores glutamatérgicos. 96 Le hipótesis de la hipofunción glutamatérgica NMDA en la psicosis, neurotransmisión defectuosa de NMDA en unapsis de glutamato en las interneuronas GABA del cortex prefrontal. 105 t a righte et a sertema i qua de la pricosti y lo esquizotrenia il 113

La red de neurotransmisores serotominérgicos 113 La hipótesis de la hiporfunción de le terotomine en la psicosis 131

Resumen y conclusiones sobre la deparrina, NMDA y la neurotransmisión serotoninórgica en la psicosis 141

La esquizafrenia como trattorno psicótico prototípico 141

Más allá de los síntomas positivos y negetivos de ta esquizofrenia 143

¿Cuel es la causa de la esquizof onia? 148

Otras enfermedades psicóticas 156

Psicosis asociada a trastomos del humor, depresión psicótica, mania psicótica 157

Psicosis en la enfermedad de Parkinson 157 Psicosis asociada a demencia 157

Resumen 158

Resulta complicado definir el término pacosis y contrecuencia se usa de manera, neorgecta, no solo en rosmedias de comunicación, sino desafortunadamente tambien entre los profesionales de la salud mental. 63 concepto de psicosis está rodeado de estigina y miedo, y a veces incluso se llega a utilizar el tèrmino pevorativo. "loco" para pracosia. Este capitado ofrece ana descripción. de los sintomas psicóticos y explora las principales. leorias soure como todas las formas de osicosis están retacionadas con los atxternas de neurotransmisores. dopamina, serotogina y glutamato. Se trata de una visión the section transform is proceed contemporal conen la esquizofrenia, pero no es una enumeración de los criterios de diagnóstico de todos los trasturnos en los que la psicosis es qua característica definitoria o ana cura, terística asociada. Se secumienda al sector acadir a los textos habituales de referencia como el DSM "Manual. Diagnostico y Estadístico de la Asociación Americano de Proquatria) y la CIE (Clasificación Intermecional de Enfermedades) para obtener esta información. Aurique aqui nos centramos en la esquizofrenta, en el Capitulo 5 Pereings la pacous como sa te gone asociación una é un vacor as the error pregners, today save optibles, to serthan are or far mades antipsicoticos



SINTOMAS DE LA PSICOSIS

La psicosia es un sindrojne -una mezcla de sintomasque puede entar asociado a diferentes trastornos. psiguiátricos, pero sia considerarse un trasforno específico por sí mismo en las clasificaciones actuales. como es DSM o la CIE. Como manimo, la psicosis implicala presencia de delirios y alucinaciones. Una delirios son creencias fijas –a menudo extrañas– que tienen una base recional i udecuada y que no poeden cambiarse. mediante argumentos racionales o proebas en contrarto. l as alucinocimies son experiencias perceptivas de cualquier monandad sensorial especialmente auditivaque se producen sin un estimulo externo real, pero que son vividas y claras, como las percepciones normales, perconera miscontrol considera hosaid riscola alucinaciones son las caracteristicas distintivas de la psicosia y a menudo se denominan "sintomas positivos" de la psicusia, La psicusia también puede incluir otros sa fornas como el había desorga hada. el comportamiento desorganizado, las distorsiones de la realidad, y los ilamados "sintomas negativos" de la piacosts, como la disminución de la expresión emocional y la dismineción de la motivación.

La propra parcusis, como parte de esquixofeenta o de otra enfermedad, puede ser paranoide desorganizada/excitada o deprestva. Las discorsiones perceptivas y las alteraciones psicomotoras puedes. estar asociados a cualquier tipo de psicosii, Las dutorsiones perceptivas aichiyen escuchar voces atucinatorias, escuebas voces que ocusen, catoena amenacen con cashgo, ver vesiones; referir alucinaciones fáctiles, gustatoras a offativas; oafirmur que as cosas y personas conocidas parecercambiadas. Las offeraciones pacomotorus paeden consistir en posturas peculiares, rigidas, siguos claros de tension; retrecas ampropiados; gestos repetitivos peculiares, hablar, osurmurar o farfullar para al mismo: o narrir alrededor como si se estuviese escuehando voces

En la psicosis pominoide, el paciente puede presentar proyectiones paranoides, una actitudbeligerante y hostil o grandzosa y expansiva. Las proyectiones paramoides incluyen preocupación por creencias delitarites; estar convencido de que la gente habla de unos creer que uno entá siendo objeto. de persecución a conspusición, o creer que la genteo fuerzas externas pueden controlar las acciones propios. La actitud beligerante hostil consiste en la expresión verbal de sentimientos de hostilidad; expresión de una actitud de desden; manifestación de trostilidad o actitud hosca: (tritabilidad, contendencia a culpar a otros de los problemas. expresión de resentimiento, quejas y búsqueda de responsabuidad en el otro, así como la expresión de desconfianza/sospecha. La grandiosidad exponsivo consiste en la exhibición de una actitud. de superioridad; la escucha de vinces de ha ago o alabanea; creencia de posesión de podeces anasuales. o de ser una personalidad reconocida o tener anamusión divina.

En la psicosis desorganizada/excitada, hay desorganización conceptual, desortentación y excitación. La desorganización conceptual se caracteriza por dar respuestas que aun irrelevantes o incoherentes, por la pérdida del hilo argumental, el empleo de neologismos o la repetición de ciertas. frases o palabras. La desartemación es no soberdónde uno esta la estación del año, el año de calendario o la propia edad. La excitación es expresar sentimientos sin restricción alguna; se puede manifestar por un discurso acelerado, la exhibición de un estado animico elevado o una actitud de superioridad; mediante la dramatización de los niplomas que presenta uno mismo; con un discurso en tono elevado o vociferante; mediante la exhibición de inquietud o intranquiadad y por un discussoexcesivo. La excitación puede ser especialmente característica de mania o esquizofrenia.

La psicons depresant se caracteriza por releaso psiconsolor apatra y por la présencia de autocustigo con ansiedad y cuipa. El retresc psicompler y la apana se manificatan per enfentecimiento del discurso, indiferencia acercadel futuro de uno mismo, a poremo ao romovilidad. en la expresión facial, ementecimiento de los movementos, deficiencias de la memoria rectente. atoqueus del discurso, apatin hacia ano misero. o los problemas propios, aspecto desuliñado, discurso en tuno bajo o susi rraeste y ialta de confestoción a pregontas. El autocasago aunioro y culpo consiste en la tendencia a cuiparse o condenavse a uno mismo, presentar ansiedad antetemas concretos, expectación aprensiva de eventos. futuros, actitud de menospreno de uno mismo. manifestada como humos depresivo, expresión de culpa o temordamientos, preocupación por ideas de saicidio, ideas no deseatas o miedas específicas. y sentimientos de insignificancia o pecaminosos, norma mente detectados en la depresión pacótica.

Ex resumen, el térinizio "psicasis" paede considerarse un conjunto de sintomas en los que la capacidad niental, la respuesta afectiva y la capacidad de reconocer la realidad comunicarse y relacionarse con los demás se ve alterada. Esta exposición de agrupaciones de sintomas psicóticos no constituye los critevios diagnósticos para ningun trasturao psicótico. Es tan solo una descripción de varios upos de sintomas que se pueden presentar en la psicosis para dar al lector una visión globa, de la naturaleza de las asteraciones del comportamiento asociadas a varios i pos de trastornos psicóticos.

LAS TRES PRINCIPALES HIPÓTESIS DE LA PSICOSIS Y SUS REDES DE NEUROTRANSMISORES

La hipóteses doparninergica (DA) de la psicosis es bien conocida y, de hecho, te ha convertido en un clasico y en una de las las ideas más arraigadas de la psicofarmacología. Sin embargo, la DA no es el unicu neurotransatisor vinculado con la psicosia. Cada vez hay más pruebas que implican tento al glutamato o mo a la seroi o ina rolla. Es opatología y el tralamiento de algunas formas de psicosia, no sólo la esquizofrenia, sino también las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson, a varias formas de demencia y a numerosos fármacos psicotomiméticos. Por lo tanto, ahora hay tres sixtemas principares de neurotransmisores hipotéticamente vinculados a la

nura Anterpoliste NMDA	Agonnta da serotonesa SHT
meta Antennuista NMDA	Accompta de serotomesa SHT
3011310 411011	
Visual	Vincol
Paranoides	Misboos
No	Si
	No bet-samila de

Tyes vias de neurotransmisión relecionadas con la psicosis

Learn dapaminings s
я куе — vari lüs ere 1 яВышыв й к esubrud a
Teoria glutamatérgica Hipolancion de los receptores NMOA
Teoría serotuninérgica

Hiperfunción de los receptores SHT2A en el cortex

And the removing a more palar and a property of the second of the second

psicosis (Figura 4-1 y Tabla 4-1). A continuación, se presenta un análisis de cada una de estas tres hipótesis, acompañado de una extensa presentación de las vías neuronales y los receptores de las tres redes de neurotransmisión de dopamina, glutamino y serotonina.

LA HIPÓTESIS CLÁSICA DE LA DOPAMINA EN LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

So fundiéramos preguntado a cualquier clínico o investigador de la salud mental en los ultimos 50 años que oenrotransmisor estaba relacionado con la psicosis, la respuesta rotonda habria sido lo DA, y especificamente la alperactividad de la DA en los receptores D, DA en la vía mesoumbica. Esta llamada hipótesis dopumniérgica de la psicosis tiene aentido purque la liberación de DA por parte de la anfetamino provoca una psicosis paranoide similar a la de la esquizofrenta (véase la Tabla 4-1, y los fármados que bioquean los receptores D, de la DA habitado el pilor del tratamiento de prácticamente todas los formas de psicosis durante más de 50 años. Además, esta leoria de la DA ha demostrado ser tan sonda que algunos todavía asumen (erróneamente) que todos los sintomas positivos de la psicosis son causados por un esceso de

DA en la via mesolimbica y que, por lo tanto, todos los tratamientos deben bloqueur los receptores DA D en esta vía. Sis embargo, resulta que hay mucho más que considerar en la psicosis que la DA mesolimbica, y mucho más en el tratamiento de la psicosis que los entegonistas D_y, como se verá en el Capítulo 5. Antes de revisar la hipótesis clásica y la actualizada de la DA, no solo de la psicosis seno de los fármacos que la tratan, es importante entenuer completamente la neurotransensión de la DA, por lo que comenzaremos con una discusión de los receptores de la DA y los circuitos cerebrates.

La rod do neurotransemición dopamire gica.
Para comprender el paper potencial de la depamiria en la expunsiónenta, reposaremos primero cómo se sintetica, cómo se netaboliza e en en se regular a dopamiria, y tambien el paper de los receptores de dopamiria y la localización en el

Sintesis e mactivación de dopamina en les neuronos dopaminérgicas

ocrebro de las principales vias dopaminergicas,

Las neuronas dopaminergicas utilizan la dopamina (IIA) como neurotrausmisor. Esta es sustetizada en los terminales nerviosos dopaminergicos a partir del aminoácido Eirosina, que es absorbido en la neurona desde el espacio extracelular y desde el torrente sauguíneo medionte una homba de grosina,

o transportador "Figura 4-2). La tirosina es convertida en DA primero por la engina tirosina hid ugassa (TF).

Producción de dopamina



Sintesis de la disparamenta i provincia (TYR) un presi il la fer a laprimi a la la repressione interior de provincia de paramento de la companio de la população de terminal, provincia de DOPA envisante a en into iros na biolização a TVI na decê é un linea de la companio de la linea de decê de un linea de la companio de la linea de desparamente de la companio de la linea de desparamente de la companio de la linea de la companio de la linea de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea de la companio de la companio de la linea del la companio de la companio de la linea del la companio de la companio de la linea del la companio de la linea del la companio de la companio de la linea del la companio del la companio de la linea del la companio del la companio de la linea del la companio de la companio de la linea del la companio de la linea del la companio del la companio del la linea del la companio del la companio del la linea del la companio de la linea del la companio del la

que limita el caudal, y después por la enzima DOPA decarbux losa (ODC) (Eigura 4-2). Lo DA es entonces transportado al interior de los veste los similaticais por un transportador vesicular de enoncaminos (TVMA2) y almacenada alle hosta que es usada en lo neurotrarismissión. El exceso de DA que escapa al almacenamiento en sas vesteulas sinápticas puede ser destruido dentro de la neurona medigiate la eny, maniomantinos dasa (MAO) A o B (Eigura 4-3A).

En el esterado y en otras regiones cerebrales, los serromales dopami, régions tienen un transportador presimiptico (bomba de recoptación) denominado TDA que es específico para la DA y que fina sua la acción samptica de la DA devolviendola al terminal nervioso presimiptico, allí, es resimacenado en las vestculas sinapticas para su reutilización en otra neurotra, simismo (Figura 4-3A). Los TDA son la via principal de mactivación de OA en las sinapias donde los TDA estan presentes, con mactivación secundaria extracelmar por la enzima catecol O-metalizansierasa (COMT).

Lot TDA no presentan una alta densidad en los terminales de los axones de initas las neuronas DA (Figura 4-3B). Por ejemplo, en la corteza prefrontal, las TDA soo relativamente escosos y, por tanto, la DA se mactiva en estas simpsis por otras mecanismos, principalmente COMT (Figura 4-3B). Cuando los TDA no están tresentes, la DA también puede difiand rise fuera de las sinapsis en las que se libera hasta que llega a una neurona vecina de noradrenalina (NF) y se enfrenta a sus transportadores de NF. Se que en messora mantes a la transportadores de NF. Se que en messora mantes en la las neuronas NF. como un sustituto "falso" (Figura 4-3B).

Finalización de la acción de la dopamina

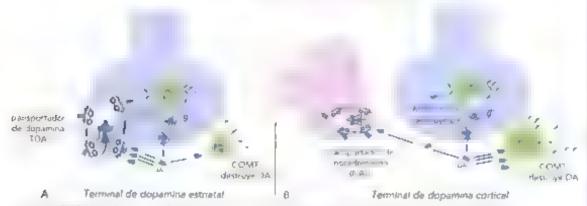


Figure 6-3 Finalización de la acción de la dopamina, La acción de la dopamina puede ser finalización de la acción de la dopamina ou de su transportado de la acción de la dopamina y de vuelto a la dopamina ou de su transportado de la residiad de la residiad de la manda presidente por medio del transportador de dopamina (TDA), donde puede ser malmanande para la futura que actoramina puede ser destinar la desenda de la porte de la lacidad de la completa del la completa de la completa del la completa de la completa del la completa de la complet



ार्वाच्या व	4 V	- F	41 616			
	15.11	- 10				
	12111	٠,	11,21	10,		
- Po	'- E 11 · 2	10 11				
pitti 1	- 11	11 [11]	44 14	Iği iş	311	
10 .	212 103 02	dop	F k P	0 Y	-1	
tijns si		7.4	er appra da,	16'9\0	16774	E
J -5 -1616	tola ready.	- Figures	4164	31 -	-55764	

Receptores postsinápticos de dopamina











Receptores tipo D1



Emmaterios y est mulan ra neurona prosmitiáptica

Receptores tipo D2



mbitier ia neurona posisinaplica



Receptores departmentigicos posteinapticos. Existen dos grupos de receptores departmentacios posteinapticos os receptores no que activar los receptores D, y C, son mantelarios y por unitar a militar a lateriar as temápia a cualque que militar en los incuptores D, D, y D, son inhibitorios y por tanto artiliben a equinora posteinaptica.

Receptores presinápticos de dopamina

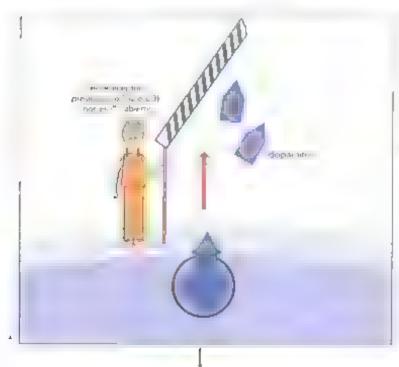


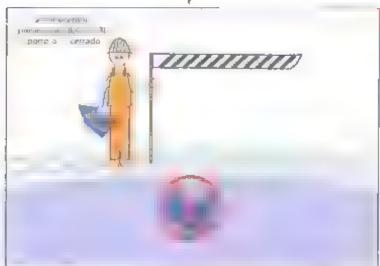


Familia 9.5 Recuptores presinépticos de deparativa. Los receptores de deparativa 2 y 3 sambién se sitúan presinápticamente, doorde, debido a sus acciones inhibitorias, actuar como autoreceptores pará milibir una mayor liberación de deparativa. El autoreceptor D, a necesita de deparativa para para incomo de deparativa y autoreceptor D, por tanto, necesita una mayor rous entra son de deparativa su applica para que est autoreceptor D, se active se autoreceptor D, de active se autoreceptor D, de active se autoreceptor D, de active se autoreceptor D, desectio

el neurotransposor DA puede ser excitador o inhibidor,

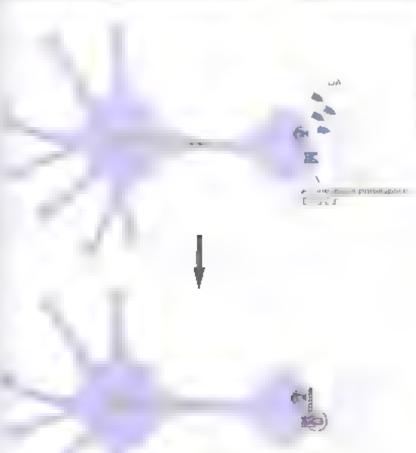
con del subopo de receptor DA a los que se une
postsurapticamente (Figura 4-4), pero los receptores D
y D. también pueden ser presintánticos, donde, debido a
sus acciones titilibidoras aciúno como autorreceptores
para inhibit la liberación de DA (Figura 4-5). Obsérvese
en la Figura 4-5 que se ha acumulado mas DA en



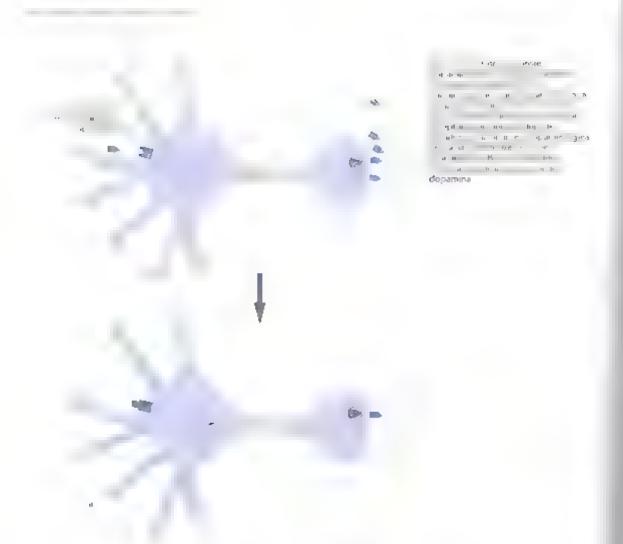


(1 1 1 H II II II 10 Jr 11 1 11.... p. 14 a 37 a 794 to the actiff of the first of afficial 11 11 Servidos ese te penillas e a 10 cles all other discussions and entire and entire make the beather to the chief of and place he are to be to be the second can some an few home to be not pay months or peters of hibboration herein a second to provide the state of the sta in anti-nex let in a DA sueder ser epi adaages and resactionade to excepture A julian Este se gemplebra no sele in a supplied to the supplied . or a nor le Lorse, pula de maner, de ereno-

TABLE A SECTION OF SECTION ASSESSMENT s to the total total and a second at the sec n. It is at the first the first term of the firs CR A WELL BUT DECK TO prive and a lite of the supply of the harmonia property and a second prohave an exception of the stapped capter. о рожения выпоченыя 94, во это выпочение в to be to in the control of the the area of the second and proin a verma charaditand a reas less topsis dende e hera a ome a qui ania e la gri lint a contract and a second and a second and a second are remark to measure in the temperature of a reason alle "X c" small ic stay analytic



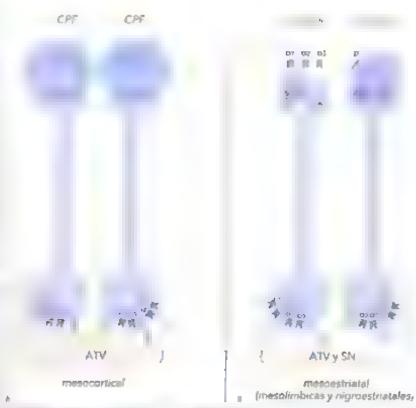
Automore patents
dopo mineral e con integral oppare quality of decision the
pare quality of decision the
en eller mineral automore se
integral multi-service automore
service multi-service automore au
esta disponinale para muse al
automore para muse al
automore service automore es multi-



en la corteza prefrontal. Sin TDA que devuelvan la DA sináptica a la neurona presináptica, o sin autorreceptores. presinapticos D./D. para desactivar la liberación de DA umedida que se acumula la DA sináptica, esto pe unte un mayor acao action and on de la DA tents de los printales presinaptions gura 4-4A en comparación carrios terminales que tienen TDA y los autorreceptores D. D. presentes (Figura 4-98 mótese el tamaño de las way azutes en estas figuras. Este es algo positivo quizas. ya que el receptor postsinàptico predominante en la cortera prefrontal es el receptor D y el receptor D, es el menos sensible a la DA y, por tanto, requiere una mayor concentración de DA para activarse en comparación commis receptores and the mayor of asion detail A sig i fiça ta mojeji ja posi ulidad de i na neurotranamision. de volumeo (véase el capitulo I y las Figuras 1-6 y 1-7). de modo que la DA de un termina, presinaption puede communicarse con los receptores fil en cualquier parte dentro de su radio de difusión en la corteza pretrontay más aliá de la sinapsia en la que fue liberada. Por otro lado, las neuconas DA mesoestranales tienen ecceptores presinápticos D₂ o D₃, no sólo en los cuerpos celulares en el Aliviy la sasta rem negra, sino tambier en estrimades nerviosos presinápticos y sitios postamápticos en el estriado (riguza 4-9B). Además, los TDA están presentes en tesminales nervinsos presinápticos en el estriado de estas neuronas DA. Como se ha mencionado, las neuronas con autorreceptores D, tienen un radio de difusión más amplio en con paracción com as que tienen el lo que el oporator a rata alta, y de nombre da nes para las regulación de la liberación de DA en el estriado (Figura 4-9B)

Vias dopaminergicas clásicas y principales regiones cerebrates

En la Figura 4-10 se muestran las cince vias doparamérgicas, via tuberoinfundibular, una via DA talármen, via nigroestriatal, y, fundamentales para la hipótesis doparminergica, via mesocortical y via



Noutrons mosocomicales visi mesotratales. A Les neuronas mesocomicales so moyerran feyre et avea régoventai ventral obtet public l'Phi fine ATI avoir on information son quitaire peut une et ille sono interdonce on information de l'activité de l'altitude de l'activité de l'activité

mesolimbica. Los avances en neurociencia proponer atras mas accentes y sobilitada a para ver es as vias a cesquizo, fettia. Não primeiro examinaremos es enfoque clásico.

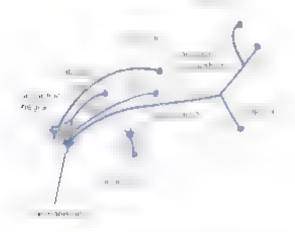
Via doparriner, ca tubers of undicious

Las neuronas dopaminergicas que se prove, tan una parte de la via dopaminergica tuberounfundibular (rigura 4-11). Norma mente, estas neuronas estão activas e inhiber la aberación de prolact, na. En el posparto, sin embargo, la actividad de estas neuronas amparamergicas dismunive. Los niveles de prolact, na se tiem de sta manera du acita a successa, permit endo que esta pueda desarroltarse. Si el funcionamiento de assignmentas dopaminergicas tuberounfundibulares.

es interrumpido por lesiones o por la acción de la macos de ciercion de la macos de ciercion de las inveles de prolacema se anocia a galactercea (secreción mamaria), amenorea opérdida de la ovulación y de la menstruación) y posibiemente a otros problemas, como disfunción sexua. Estos problemas también pueden ocurrir de recibir teata dente el los quans cosos ar el os a apparente la como discusión de la manario de la vía tabercinfundibutar procede estar relativamente bien preservada (Figura 4-11).

Recientemente, ha sido descrita una via doparamergica que merva el tálamo en primates. Se origina en enúlt pies

Vias di priminergicas clas cas y principates regiones cerebrales.



first and the early parametrics delicerates and a management of a significant and the early property and a significant early and the early property and the earl



para Ma departmento a de reportante a abijotess departmenta de materiale la de reportante a abijotess attelli e injunte e entre de la maka a aplica ma de dej de ma intro la les etion de protection un falessa volunta so tratada, se considera que la activación de esta via es inormal." stios, inc ayendo la sustancia gris periacuednota, el mesero éluto ventral, do casto nucleos li potolar puos y el nucleo par abraquial rateral (Figura 4-10). Su fitoción esta todavia en investigación pero puede estar relacionada con el sueño y los mecunamios de mantenimiento de la vigilia, discribuyendo tuformación a través del fúlumo al córtes y otras estructuras cerebrales. Actualmente, no hay evalencia de un funcionamiento anormal de esta via doparennérgica en la esquizaltema.

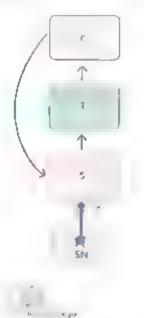
One eta DA clave en e via DA cigacestratul que se promise la caración de la DA cidade en esta DA cidade en els DA cidades en els promises de actores que territoran en el estando (Pigura 4-12). Clásicamente, la via DA ingrocatriada se ha considerado parte del sistema nervinso extrapiramidal, y que controla les movimientes mutures a través de sua conexiones con el talamo y el córtex en circuitos o bucles córtico estrado rálamo-corticales (CETC) (Figura 4-13A). Je modelo anatomico mas solista ado de cómo la DA regula los circuitos CETC y los movimientos motores.

Vía dopaminérgica nigroestriatal

Figure 4-12 VIa deparminingida nigroeptriatal, la via dopo i lergica nigroeptriata a piago da displicita a socialida de i pare ranale extrade è arte de el anua lina en apprendida y parga un partir a arterda social de avanciano Cuando es ser netro de dopo i ma se puer racidicio partenspolación con tembrores, igidar y acar la actorida e Cuando hay accesso de DA, se producen de tropo indica a continua a First na continua a continua a resta se es regional.

en el estriado se envestra en las Figuras 4-13D a 4-13F. como vias dopinimergicas "directios" e "indirectias. La onecta (moscrada en la Figura 4-13B a la izquicida y en las Figuras 4-13C y 4-13E, esta poblada con receptores de dopamina. L'ope son excitatorios (Figuro 4-13)véase también la Figura 4-4, requierda) y se proyec udirectamente desde el estriado al globo pálido internopara estimular los mover sentos gyovamientos (via "adelante") (Pigara 4: 3C). La jamada via indirecta (mostrada en la Figura 4 13l) a la dececha y en las Figuras 4-13D y 4-13F) está poblada de receptores de dopamena Di que son anhibidores (Figura 4/13)véase tumbién la Figora 4-4, derecha) y se proyecta. indirectamente al globo palido interno a traves del giobo plado externo y el núcleo subtalámico. Normalmenie, esta via bloquea los movimientos motores (via "pare") (véase la Figura 4-13D). La dopamina inhibe esta acción en los receptores D2 de la via inifirecta (Eigura 4-131-) y esto dice "no te pares" a la via de la purado, o "sigue. adelante" La conclusión es que la dopam, na estimula los movimientos motores (anto en la yla directa como en la indirecta. La sincronización de las provecciones de estas vias se cree que conduce a una ejecución fluida de los movimientos motores

Circulto córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC)



Province A Cinquito control estrado fálamo control (CETC)

En territor estribuladores se pride a que a adaptar mergia a
com um as controla e migrate a dos notes de litrave de las
control pulhos de el disemo y el cortes en um um uto decominado
control estrado librimo controla.

Regilación dopa matergica de las visa directas. Efficienda estas Efficientes de "odesa italia" para informamento notos

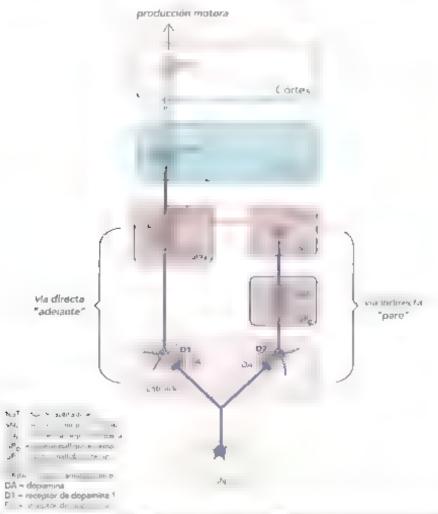
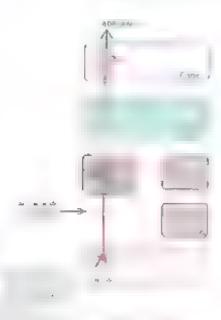


Fig. 4 (1) Vias directas o indirectas de lo doparnina para el control imptor ça var directa a para la requiación deparativos a de los movimientos motores, seguer la recipiración el escuente de guardina de los movimientes a valutados de el ejecución de los movimientes por la departina derectar se proyecta al globas par dus interno a traver directar palículas palículas entento y los nisteleos politarans dos esta poblada de receptoras Directarios y normalmente el oquara los ententos palículas palículas ententos y los nisteleos politarans dos esta poblada de receptoras Directarios y normalmente el oquara los ententos palículas ententos ententos ententos ententos de la contractario del contractario de la contrac

Audique en este e momente pa hay prinches en millandicinamiento a increna de esta vila opparamente en en a esquizotrenza. Engaras 4, 12 y 4, 23 mas achipericias de 194 en estas en prinche de susan missor nos destruccións de tracer activado a esta el concernada de esta el concernada por ingridez, acimenta foradicariesta les decir.

talla de novembre com alent zagnor de nova sentos te busies a achteirora de fizi er el estrado puede estar hipote icumente anpi cada en e mecar son que pruli ce la acatista sin ipi de migraci de la distoria emovimie aos se til suon especialmente de la capa y caejos. Estos mismos

Via directa t*ndataute*1 activushi



Activación de la via directad attende e de la dos la laractiva una le lincille la del America de la laractiva una le lincille la del America del la laractiva del la del America del linda meno de la AdA liberado intribu os actividad le lincille ADA del Julian la produce a america au de liberaction de CADA en el la amolica nouma gon gir a la protes y libera glutamaco en el comes esse que el movemento.

trastornos dei movimiento pueden ser reproducidos por fármacos que bioquean los receptores D_y en el plus ande parkasson sino oducido por al processo a lade personadade nombre nata con a la presencia con conserva en el processo processo de la partir el establica de mana con mas del la conserva establica de la porte el porte el porte el processo de la conserva el processo de la porte el porte el processo de la porte el processo del processo de la porte el processo del processo de la porte el processo de l

pheno a sar tras urbus des la decensa de la DA
pheno a sar tras urbus des la de umeno sum tanquen
un exceso. Así, se cree que la hiperactividad de la DA
en la ingroest iala podría ser la causa de fondo
la essos tras arigos les movimes de hiperactico.

con entra, desensas y las en cuta inectades como
la la funtingión el sando me de loure la ylorista.

la distributación cromica de tos receptores y en la cia
le est lata menante la autoente de falente unidad
de la traspición levodopa es la base de la lapa de la de
morablettos hiperacticos y discipie lo se aportinales.

Vir indracta ("parr") ordivada

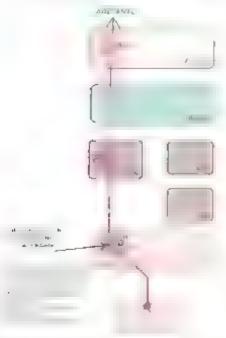


depriorina Se activation a realización melo acomable de GABA que se provincia desde el catando gentro par des estando gentro par des estando gentro par de la catando estando gentro par de la catando de la catando

the majors of squares as indicadas per extra que o bill is brispico com en de essas or sunos el espacio Den a via o grociarada se com que causa pro trastordo des mos elegidos hiporesimos el cador de oficio des assa do finados, per a la labora el de unos elegidos de como como de unos elegidos de como como de debade en el Capitade el sobre los farmacos para la escosa.

La via dopa innergina no seum pica se proven a desde sia aproven a ve trea itados coma acia riginte la ventra il unime nei alte a mesene etato la os retromates asomicos de cientas areas horbicas de cientro como es e ambras mecanitos mecanitos en etras ficilo ventra limpso imbijo e figura 4 moy 8 4 4 D. Se cree que la oberación de DA desde esta via nene un impor ante papel en osversos.

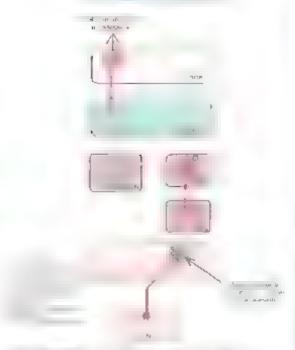




Esquia di 1.18. Estimulación del receptor de deparática filoria en la como en regione instala se um a receptor de Copasiona filoria en real escarson de anido participatorios (CARS) que se pre le tala ej chie político interent. El proven a alemanter ación de les afrecta escarson de esta finesta escarson de la contractorio del contractorio de la contractorio del la contractorio d

comportamientos ecocionales normales, incluida la mot acion el placer y la recompensa. Eg. ra s. 4A₂, compresses presentante e assaulte e applica acida la via deparamérgica mesolimbica puede ser de becho. sa v-a nal come o de tona recompensa y refuerzo, incluyendo no iólo la recompensa normal (como el placer de una buena comida, un orgasmo o escuchar musica) (Figura 4-14A), sino también las empeiones experimentadas cuando tas recompensas son demastado. altas (riguras 4-14B y C) o demasiado bajas (Figura 4-14D). Demasiada DA en esta vía se creeque causa los sintonias positivos de la percosis Fig. 64 40 and omalare impersor at cel-"su "idon" inducido por la droga) (Figura 4-14B) (véase también la discusión sobre las sustancias de abuso en el Capitulo 13). Por otro lado una cantidad insuficiente de DA en esta vía provoca, hipotéticamente, los sintomas de anhedoma, apatia y fana de energia que se observan encondiciones como la depresión un polar y bipoiary en los statomas negativos de la caquizofrenta. (Figura 4-14D).

distribution of the section works.

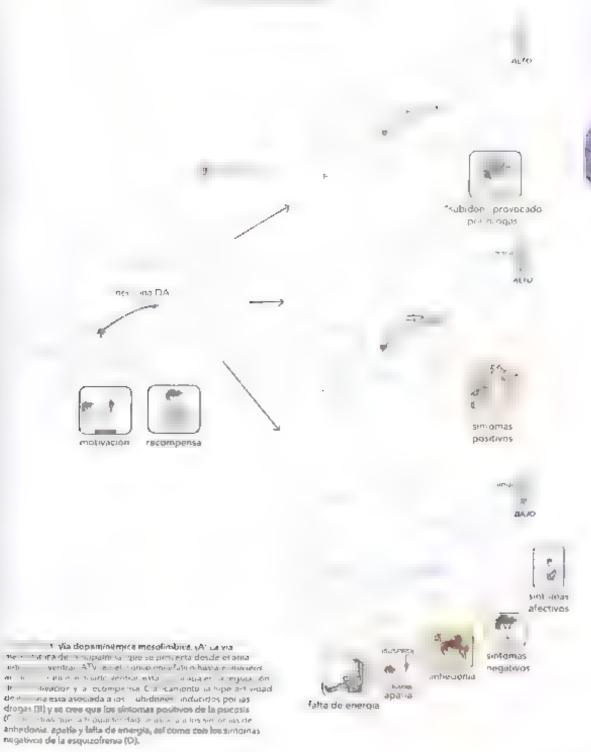


the holistoph determinante activate a via 15 en la via pare la premionite activate a via 15 e 31 atombé and a trapito e perminante activate a via 15 e 31 atombé anomalismo. ABA, que se proyec a al gladica pallinda externo 6 de provos a la introdución de la via indirecta " pare la discreptación en cambio "actetante.

La hipótesis dopaminergico ciasico en los simomas positivos de la psicosia: hipordopaminergia mosolimbica

Como se mencionó aptersormente, la hiperactividad de esta via mesolimbica ("hiperdoparquiergia"). hipoteticamente explica los sintomas psicóticos positivos (es decir delirsos y alucinaciones) como una vía finalcomún para la psicosis, tanto si esos síntomas formanparte de la enfermedad de la enquizofrenia, de la paicosis mducida por drogas o sa los síntomas pacólicos positivos acompañan a la monta, depresión, enfermedad oc Parkinson o demencia. La hiperactividad de las neuronas DA mesolímbicas también puede desempeñar un papel en la causa de sintomas impulsivos, ag tados, agresivos y bostiles en cualquiera de sas enfermedades asociadas a los síntomas positivos de la psicosis-Egura di ce. Ar aque la hiperactivana de las DA mesolimbicas puede ser una consecuencia farmacològica directa de psicoestimulantes como la cocaina y la metanfetamino, la hiperactividad

mesolimbica de la DA en la psicosis asociada a la



0.4]1

at to

Hipótesis dopaminergica mesolímbica de los sintomes positivos de la esquizofrenia

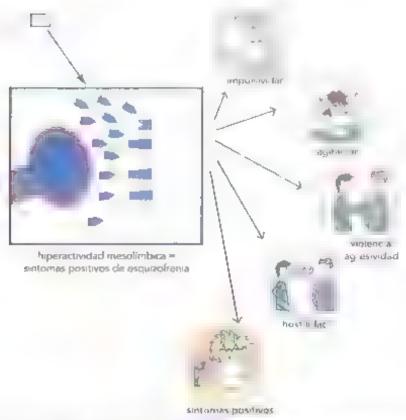
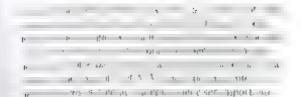


Figura 6.18. ((ipótesis dopomenergica inesolambico, sa tapetacterdan de las neutros deparameners en la via dopomenergica mesolambica troncamente na lega la sobresctividad perolambica también parede estas asociada a impulsividad, agitación, violencia/agresividad y hostilidad.

esquizofrenia, la mansa, la depresión, la enfermedad de Parkismon o la enfermedad de Alzheimer y piras demendas pueda ser la consecuenda má ce a de ona desregulación en los circuitos prefrontales y sus neuronas glutamatérgicas y semioninergicas, así como de las neuronas de las demendas por la como de las neuronas de las seguientes secciones sobre el glutamato y la gerolomna.

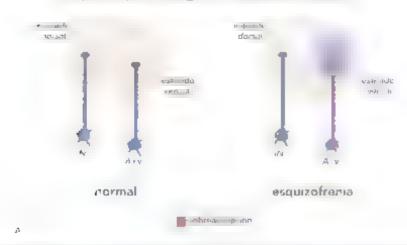
Nuevos avences en la hipótesta doparatnérgica de los sintomas positivos de la psicasis en la esquizofrenia Clásicamente, las proyecciones de DA desde la substantia nigra al estriado dorsal "Figura 4-12) se han considerado como que regulan los movimentos motores y que están en paralelo a las vías que van de la ATV al estriado ventral (nucleus accumbens) que regulan las emociones (Figura 4-14A). Una noción simpliata es que hay an

estriado dorsel o "superior dorsal o "superior" para los movimientos motores (el "entriado de los sou ot gras") y an extrade cost also side to para its emocions s (el "estriado de los psigmatras") (Figura 4-16A) Estos conceptos proceden en gran medida de estudios apatemis are a dop of concedures con manoy con estudios farmacológicos en homanos. Aunque de forma heuristica, los resultados recientes de estadaos de neuroimigen en humanos muestran que la idea de vias separadas y exclusivos donde las diferencias anatomicas se corretacionan con la función (znotora va. emocional) necesitaria ser mod. ficada. Es decir, la neurotmagen. de la actividad de la DA en el estriado de pacientes. veste y no medicados con esquizotrente no maestra la esperada hiperdopaminergia únicamente en el estriado ventral. En cambio, la hiperdopaminergia puede estarespecialmente presente en una parte intermedia del

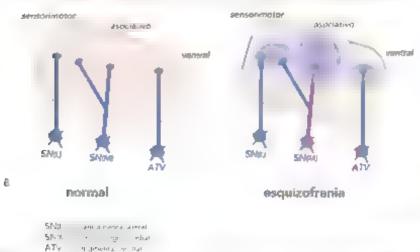


3 4	455	-	II.	P.	
- sp					
E).	H ₂ .	- 11			
-11	- II		-11	,118,44	
	In the Fig.				
, F ₁₋₁ P ₁ h	April 1	- 11.			10 *
45 58 65-16	1 1 pop 1 10	neght .	6101	45517	10

Hiperdopaminerg a mesolimbica c as ca

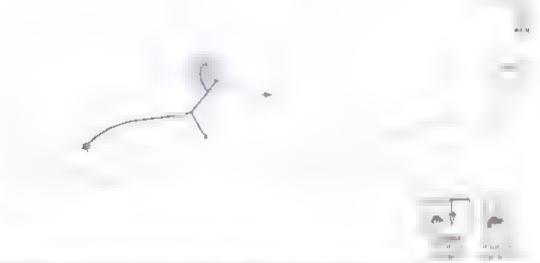


Nuevo concepto: Hiperdopaminergia del centro integrador mesostriatal



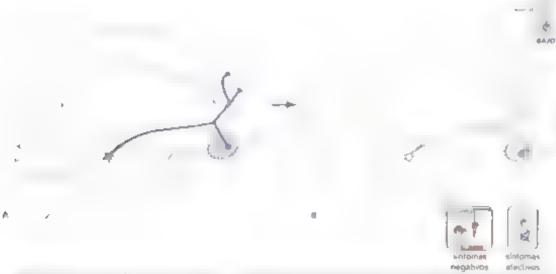
A Miperdopaminerigia del centro integrador mesonariator. A una interpretación macin del funcioname el extracto ha el entre ado de la egula el movimiente motor y el el dolido ventral regula als emociones laste landosena hi peractividado del fundamen el estrado ventral con los sixtemas portivos de la esquientema. Billios contros de neuroimagos en pacientes no un on esquientema augustez que fijar local (toparima eje a puede no ella alterada en el estrado vello el provincio esta esta addi internaciona el cipital damado militario ado el sistema el la esta ado vello damado militario ado el sistema el la esta ado vello del damado militario el sistema el cipital del del del del del provinciones augroeste atales y mesolimbicas, una maior definición puede el una via mesostrata.

Via mesocortical al CPFDL



Via mosocortical al cortex prefrontal digisolateral. La via messa calminal dipposimérgina se proyecta desde et are a regarienza vestral. ATV mana et a constituir à la seja mé fronte especificas al cPF-dit le associar non el funcionamiento la grande la representada y la fronte desde de la representada de la respectada de la r

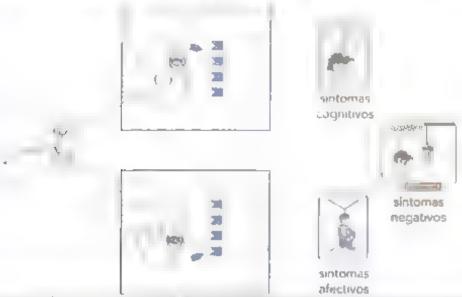
Vía mesocortical clásica al CPFVM



Figs. 6.4. ft. Walterspectrical at contex profession ventromedia. La ma department of respectively as provedured each el area tequiental ventral. ATV codex premental i se provedurem especial as all CPEVM estate associatas, car las amos depety el afecto. All y se cide que la hispoactividad de esta ma esta retacionada con los sintemas nugativos y afectivos de que objecto provedure. B

tanto, es possible que el escriado dorsal no sea unicamente "moror ly solo el lest lado de ros nel cinges l'ambien puede rener un papel importante en la leguación emocional. La conclusión es que en ligar de persar en las primerciones del meser le acuacestriade con y las parafeias con funciones separadas y distintas como en

Elipotesis dopaminergica mesocortical clasica de los sintomas negativos, cognitivos y afectivos en la esquizofrenia



Hipótetía doparminárgica mesocortical in censa la hipoarti, das de las neurorus doparminárgicas en la via doparminárgica mesocortical interviend en los síntomes cognitivos, negativos y alectivos de la esquicofrenja.

la Figura 4-16A), la nueva moción de la neuroimagen es que el complejo ATV-substantia nigra es más bren un eje « egrador y sus vías pueden considerarse como mesoestimales en lugar de nigroestriatales/mesol.mbicar (Figura 4-16B). La hiperdopam.nergia de la esquizofren a en este aentido es mesoestimalal en lugar de puramente mesolimbica.

Corolario de la hipótesis dopaminergica clásica de la esquisofrenta: hipodopaminergia mesocortical y sinfornas cognitivos, negativos y afectivos de la esquisofrenia

Otra via DA que también surge de los cuerpos celulares. en el ATV, pero que se proyecta a zonas del córtex. presential se conoce como la via DA mesocorisca. (Figuras 4-17 a 4-19). Las ramas de enta yía en el córtex prefrontal dorsolateral se supone que regulanla cognición y las funciones ejecutivas (Figura 4-17), mientras que las camas de esta vía en las partes Ventromediales det cortex prefruntal regularian las emociones y el afecto (Figura 4-18). El papel exacto de la via mesocortical DA en la mediación de los sintonus de la esquizofrenu sigue siendo objeto de debate, pero muchos investigadores creen que los lintomas cognitivos y algunos sintomas negativos de la ₹ăquarofrenia pueden deberse a un déficit de actividad. DA en las proyecciones mesocorticales a la cortezaprefrontal dorsolateral (Figura 4-17), mientras que

los síntomas afectivos y otros sintomas negativos de la esquizofrenia pueden debeise a un déficit de actividad dopuminérgica en las proyecciones mesocorticales al côrtex prefrontal ventromedial (Figura 4-18). El estado de déficit conductual sugerido por los xiosomas negativos implica ciertamente una subactividad o falta de funcionamiento adecuado de las proyecciones DA mesocorticales, y una de las principales teorías es que esto es consecuencia de anormalidades del neurodesarrouo en el sistema del glutamato N-metil D-aspartato (NMDA), como se describe en la siguiente sección sobre el glutamato.

DE LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

La hipótesis glutamatergica de la psicous propone que el subispo NMDA (N-metil-D-aspartato) del receptor de glutamato es hipofuncional en sinapsis criticas del córteix prefrontal (Tabla 4-1 y Figura 4-1). La interrupción del funcionamiento del glutamato NMDA puede debense hipotéticamente a las anomalias del neurodesarrallo en la esquizofrenia, a anomalias neurodegenerativas en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y a las acciones de bloques del receptor NMDA de fármacos como los anestésicos

disociativos ketamina y tencichô na (FCP) (Figura 4-1). Para entender como la distunción del glutomato puede conducir a los aintomas pusitivos, degativos y cognitivos de la psicosis en varios trastornos, ta en com la la una la lateración anterior. Interpretamenta en la sección anterior primero revisaremos el glutamato y sos receptores y vias

El glutamato es el menrotransmisor escritador mas importante del sistema nervioso central, considerândose a veces el "intercuptor general" del cerebro, ya que es capaz de excitar y encender virtualmente todos las necionas del SNC. En los altimos años, el neurotransmisor glutamato ha ulcanzado un emportante papel a nivel teórico en la fisiopacología de la esquizofrenia, los síniomas posiciones de la psicosis en general y jambién en obros transcrinos parquiatracos. Ahoro, además, es uno de los objetivos en la creación de nuevos agentes psicofarmacológicos para futuros tratamientos de la esquizofrenia. Así, la sintesis, nietaboliumo, regulación de receptores y las vias clave del glutamato són fundamentales para el correcto functogamiento del cerebro y serán revisadas aqui.

Sintesis del gitrlamato

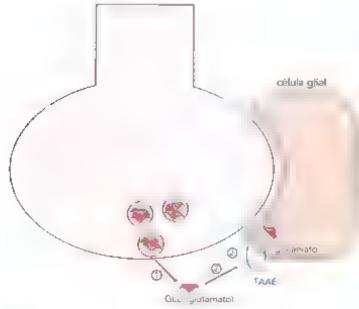
El glutamato o àcido glutómico es un neurotransmisor que es un am nocedo. Su penerpal aso no es como neurotransmisor sinu como antinoácido para la biosintesis de proteinas. Cuando es asado como

ocurotransmisor, es sintetizado a ourbi de la glotamina. por las células de la glia, que ademas ayudan al reciclaje. y regeneración de más glidomato tras la liberación. del mismo duran e la neu otransmisión. Guando el glutamato es liberado desde ass vestenhas sinapticas: almacenadas en qui neuronos glutama, ergicas, interactua con los receptores de la sinapsis y después es bombeado al interior de las células grigles circundantes mediante. una bombo de récuptación i amada transportation de amingacidos exettatorios (TAAE) (Figura 4-20A). La penropa glutamatérgica presináptica y los lugases. posisi-alipticos de la neurofransmisión glutamatérgica. pueden tener también TAAE (no mostrados en las aguras), pero estos TAEE no pareceo jugar un papel (an importante en el reciclaje y regeneración dei glutamato. como los TAAE de las células ghales (engura 4-20A).

A continuación, el glutomato es convertido en giutamino en el interior de lo glia mediante una enzimo conocida como gli. tamina sintetasa (flecha 3 en la Figura 4-20B). Es posible que el glutamato no sea reutilizado, sino convertido en glutamino, como reserva para su uso por el neurotransmisor, en lugar de perderse en la reserva para la sintesis de proteinas. La glutamina es liberada desde las celo as glia es por transporte nove so hacia fuera mediante una bomba o transportador conocido como la specifica de aminoácidos neutros (TEAN, flecha 4 en la Figura 4-20C). La glutamina puede ser transportado ambién fuera de las células guales pur un segundo transportado mobién fuera de las células guales por un segundo transportado en ono idea pino transportado, gual de alonnas-servas-cistema o TIASC (no mostrado).

El glutamato es reciclado y regenerado, parte 1

tranista. A Eligiutamento es reciciado y regenerado parte. Despoes de la liceración de guarriado decide la neurona presi aptir o 1 esta es combinado al interior de promise planyo TAAE o transportado, de armociacidos esculaturados. 2)



lutamato es recirlado y regenerado, parte 2

Figura 4, 700. El gistamais es recidado y refjenerado, parte 2, charves en el utras co de la cálida gliat el gistamais és conventido en gistamine por la essensa gistamine sintetasa (3).



El quitameto es reciclado y regenerado, parte 3



Es quantate es recipiados en encuentración por la contracto de la contracto de

in print. He is in orino of All picespues upon in orionic. Field also become phone are print.

Cuaedo los TEAN y T ASC gliales funcionan hacia dentro, transportan la glatamina y otros aminoácidos ar interior de la célula glial. Aquí, son invertidos, por lo que la glutamina puede safir de la célula glial y saltar al interior de la neurona por raedio de un tipo diferente de TEAN neuronal, operando hacia el interior a modo de recaptación (Recha 5 en la Figura 4-20C).

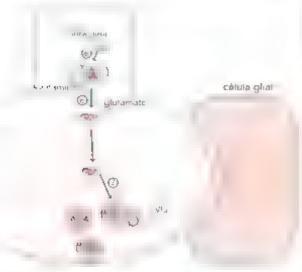
Jua vez en el interior de la neurona, la giutamina es convertida en giutamato mediante una enziana en la tiutocondria llamada giutaminesa (flecha 6 en la Figura 4 e giutamato es entoja es fra asputado ar anterior de la sene das sanaphrais por enclar activaraportado escara de giutamato (TVG, fecha 7 en la Figura 4-20D), donde es

abrocenado para ser liberado durante la neucotransmisión. Una yez liberado, las acciones del glutamato son detenidas, no por la acción de una enuma cumo en el caso de otros sistemas neurotransmisores, sino mediante la entracción por medio de TAAE localizados en las neuronas o en la glia, y el cido completo comienza de nuevo (Figura 4-20 A-D).

Sintous de cotransmisores del glutamato glicina y Diserina

Los sistemas gar arratengicos tiener la peculiaridad de que uno de los recepiores clave para el glutarnatorequiere de un cotransmisor, además del glutarnato, para funcionar. Ese receptor es el NMDA (N-metil D-

El giutamato es reciciado y regenerado, parte 4



 para 4.70°. El glutamato es reciclodo y regenerado parte 4. sa giurantes es conscinta en glutamaso dentes de la marama presinguir a

9.10	n le te	-11	11-	11/1	
0 9		11		11	
li jiji	- 11	11	- 10	1111	-d-
lı	alu e	140.4	-01		
0.012.00					

aspartato), descrito a continuación, y el cotransumsidos estaminacido glicina (Figura 4-21), o bien otro aminateido cercano a la glicina, la D-aerina (Figura 4-22).

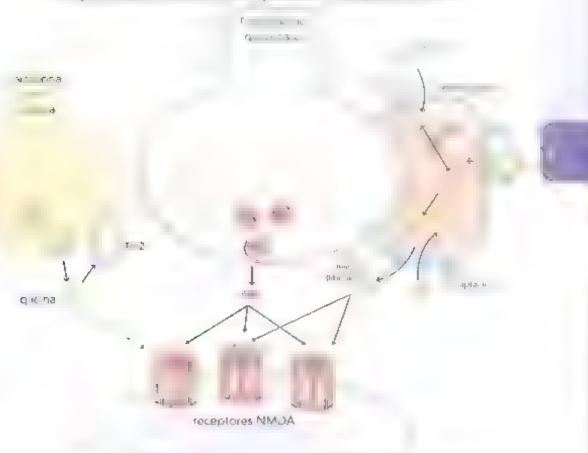
La glicina no es sintetizada por neuronas guitamatergicas deben obtener la glicina que necesitan para sus receptores. NMDA de las neuronas productoras de glicina o de las celcias gliales (Figura 4-21). La guic na fiberada por las neuronas productoras de glicina constituye solo una pequeña cantidad de la glicina presente en la sinapsia glutamatergica, y esta glicina no es capaz de difundirse muy lejos de las neuronas vecinas que la producen porque es recaptada por estas neuronas recliante un tape de bamba recaptadora de guierra como transportador de glicina ilpo 2, o TG2 (Figura 4-21).

Por tarsto, se cree que son las células gliales. circundantes las que aportan la mayor parte de glicina disponible en los sinapsis glutamatergicas. La glicina puede procedér del espacia extracelular o del torreste sanguineo gracias al empieo del transportador de glicina tipo 1, o TG1 (Figura 4-21). La glicina puede ser también transportada al interior de la cétula. glial mediante el TEAN gual. No se tiene constancia de que la glicina sea almacenada en las vesiculas. steapileas de las neuronas sano que, como veremos más adelante con el neurotransmisor compañero D-serisa, posiblemente sea almacenado en algún tipo de vesicula sa la Mica en la glia. La glic na en el citoplasma de lasces sus gliases esta ossponible para ser sberaua a las sinapsis mediante un transporte inverso a través del transportador TG1 (Figura 4-21). Una vez fuera, la glicina puede retornar a, interior de la glia mediante transporte directo a través del transportador TG1,

que funciona como ana bomba de recaptación y es elprinte inte a sino espuisable acione il pere de ... acción de la glicina en la sinapsis (Figura 4-2.). Los transportadores de TG1 probablemente estén tambien. iocalizados en la neurona de giutamato, pero aún nose ha podido caracterizar bjen cualquier liberación o almacenamiento desde esta neurona (Figura 4-21). La glicina se puede sintetigar taenbién a partir del a sumagendo li se i a intrimigi del espajo se a lagelmar. del torrente sangumeo y de to dieta; es transportada al interior de la célula glial por el ca esportador. de L-serina (LTS), y teamsformada de L-serina a g icina mediante la enzima glial serina hidroximetil transferasa (SHMT) (Figura 4-21). Esta enzima trabaja: en dos direcciones, convirtigado la L-serina en gucina. o la glicara en L-serina.

¿Cómo se produce el corransmisor D-serina? La D-serina es poco común ya que se trata de un D-aminoácido, mientros que los veinte aminoácidos esenciares conocidos son todos L-aminoácidos, incluyendo sa Liserina, imagen especular de la Diserina. La Diserina tiene alta ufinidad por los lugares de canón de la glicina en ios receptores NM.JA y por ello la célula glial está equipada. con una enzima capaz de transformaz la L-serina en el neurotransmoor ammodeido D-serina, así como convert e esta de nuevo en L-serma, es denoramada serina racemasa. (Figura 4-22). De esto manera, la D-serina puede derivarse de L-serina o de glicina, que son transportadas acinterior. de la célula ghal por sus proptos transportadores. La glicina es convertida en le serina mediante la acción de la entima-SHMT y la L-serina es convertida en D seriou por la serina. racemasa. Egita y 22. Ta - serina asi ar iducioa ineceser almacenada en algun tipo de vesiculas en la célula glial.

Se produce el cotraismisor glicina del receptor IVMDA



Se produce el cotransmisor glicina del receptor NMDA (Nimeril Dilaspartato), cas acciones del giutotriato en el receptor en turi el cardin de la prisona a sin initiat de la produce de la composita de la produce d

para e espués de ada mediante transporte averso.

guara ansportación guarde l'acerma (Taba, y ser ma
durante la neurotransposión en surapsis glutamatérgicas

hus a gar exeptores NADA l'acarante sa de a

l'acerma a tipoas a son me ante sa recapitación
stráptica, facilitada por el TDS glial actuando hacia el
anterio a melanna sura tambié por medio de a

con el arcina a masana sura tambié por medio de a

con el arcina actual quaras aban que consciente al

con el arcina actual quaras aban que consciente al

con el arcina para sura también por medio de a

con el arcina para sura también por medio de la

con el arcina para sura también por linedro de la

con el arcina de la consciente al

con el arcina de la consciente al consciente al

con el arcina de la consciente al

con el arc

≨g NeXICa

ariste Estate

L25 D

пауот

philosope rate

uag velo

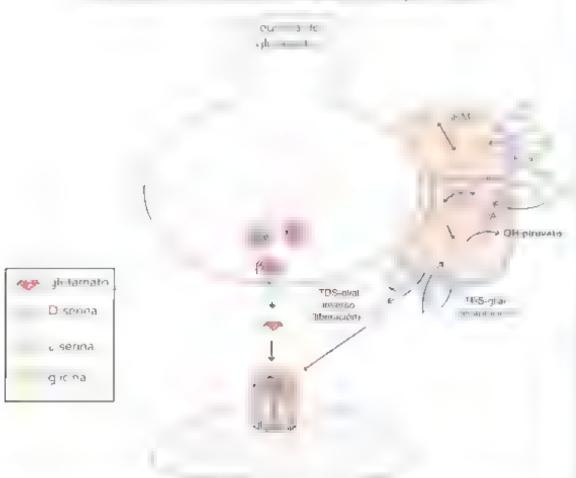
differen

ghun

se menciona an aghyador de la DAO conocide como activador de la Diar moscido axidasa ((AOA)

Has varios tapos de receptores galamatergiais. Figura 4-23 y Tabla 4-7 de actendo la bomba de recaptación resináptica nei e más de actorado a de actorados escuales nos el AAE de trans ne ador de gle aniato en las vesicolas si napricas. TVO de Las propredades.

Se produce el cotiansmisor diser na del receptor NMDA

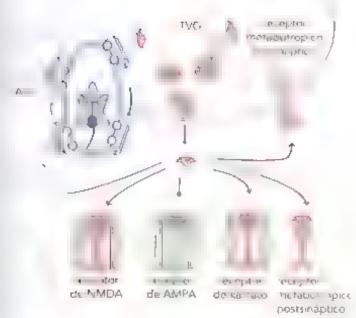


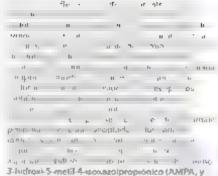
Se produce et of anymous Disama de receptor NMOA hightonator experience as présent a que period de commo cotto Nimero o anymous in NMEA para ejecte estade en april de grades electrono en la acerca a la antimica acerca a la antimica de la sinapti gradia a violar apporte media de presente de la sinapti gradia a violar apporte media de por el transportador gradia a POS grad, cal electrigita obtendra absentante electrona de la capacida de la compositador de la serior ES apporte media de por el transportador de la serior ES apporte media de la capacida de la c

farmacológicas de los distintos transportadores se explicar en el Capitulo 2. Los flamados receptores de giatar salo metaboscopi os il gura di 2 o están presentes tunto en las neuronas presinápticas como en las poststnapticas y están acoptados a proteina G. Las propiedades farmacológicas generales de los receptores acoptados a proteína G se exponen en el Capitulo 2.

flay al menos ocho subtipos de receptores de glutamato me abutroposes, que se regalitzan en tres gespos separatios. Tabla el 37 d'as investigaciones apunta el a que los receptores metabotrópicos de los grupos II y III se localizan presimiphicamente, donde tienen ana franción como autorreceptores para bloquear la liberación de glutamato (Figoras 4-23 y 4-24). Las sustancias que estimulan estos autorreceptores presimiphicos como agonistas reducer la liberación de guarante 1 os receptores glutamatérgicos este acutropa os are guarante 1 os receptores glutamatérgicos este acutropa os are guarante por la se pueden interactuar con otros receptores postsinapticos de glutamato, como los ceceptores de canal tónico regulado por ligando, facilitando y potenciando au la neurotransquasón excitatoria glutamatérgica (Figura 4-23).

Receptores de glutamato





3 indrexi-5-metil-4-sexazolproprionico (AMPA, y receptores de kalnato, todos demonjinados por al agonida que sa acopla a ellos.

Los receptores de giutamato NMDA, AMPA (ácido a trave tre 4 sociazó po para de kainato, tiombrados por el aconesta que se une

y de tainata, nombradas por el agonista que se une selectivamente a ellos, son todos miembros de la familia de receptores de canal iónico regulado por digando (Figura 4-23 y Tabla 4-2). Estos canales iónicos ego as por ligando son también conocidos como recomo mor para se o receptores as oplacios a canalidades e municipales en la mentro por senden o presa a material a receptoransensistan post sinaplica e vectado sa cesa e mada no explacios a mentro post sinaplica e vectado sa cesa e mada no explacios a su por senden o como recentado esta en actual de la camada necesa e mada no explacio a se el companido de la camada necesa e mada no explacio a material de la camada necesa e mada no explacio a material por el sodos penetre en la neurona y la despolarice (Figuras 4-25). Los receptores de NMDA en estado de reposo están normalmente bloquendos por magnesio, que obtara su

canal de calcio (Figura 4-26). Los receptores de NMDA son un interesante tipo de "detector de concidencias" que puede abrirse y permutir el paso de carcio al interior de la neurona, dando lugar así a las acciones postsinapticas de la neurotransmisión glutamatérgica, sinicamente cuando trea cosas ocurren al mismo tiempo (Figura 4-26 y 4-27):

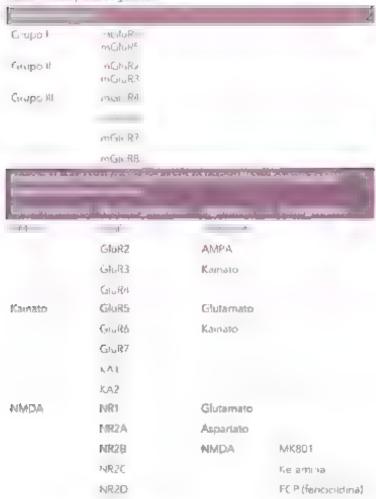
 que el gluta-rato ocupe sos lugares de umión en el receptor NMDA

(2) que la glicina o D-serina ocupen su lugar correspondie — en el receptor NM(DA)

 (3) que ocurra una despolarización, permittendo que la cetirada del lapón de magnesio

Algunas de las numerosas señales retevantes de los receptores de NMDA que son activadas cuando se abren los canales de calçin incluyen la potenciación a targo placo y facilitación de la plasticidad sinaptica, como se explica más adelante en este capítuio.

Tutita 4 5 Receptores de glutamato

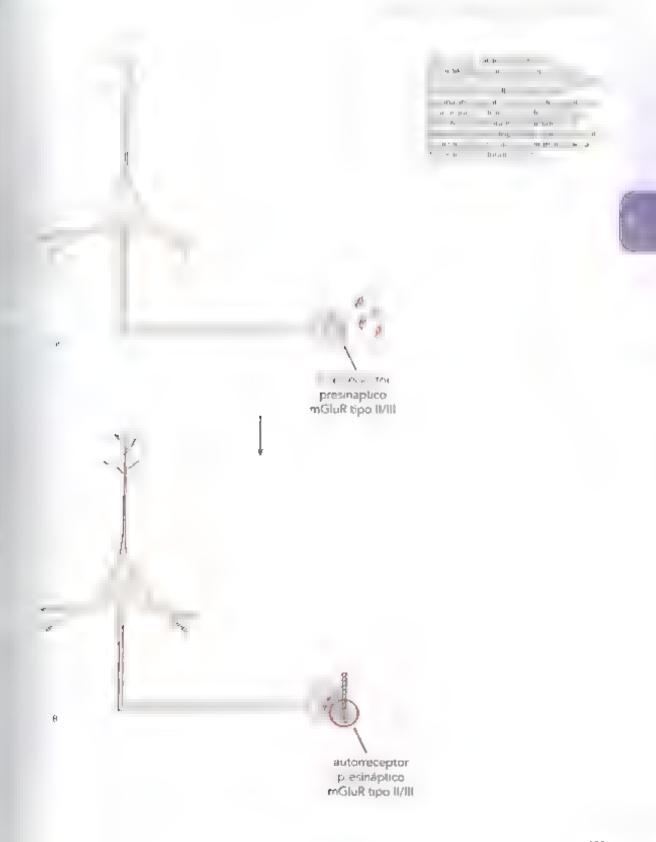


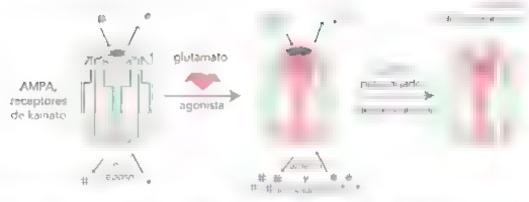
Principales vias glutamatergicas del cerebro

El glutamato es uo nearotransmisor excitatorio ubicuo que parece ser capaz de excitar casa a cualquier neurona del cerebro; por este motivo, en algunas ocasiones, se re denomina "interruptor general". Además, hay una media docena de vias glutamatergocas especificas que tienen especial relevancia en psicofarmacotogia y especialmente para la fisiopatologia de la esquizofrenta (Figura 4-28). Estas son:

- (a) Córtico-troncoencefálica
- (b) Córtico estriata.
- (c) Hipocampal-estriatal
- (d) Tälamo-cortical
- (e) Córtico-talámica
- (f) Córtico-cortical (directa)
- (g) Córtaco-cortacal (andirecta)

(a) Vias glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas. Una via giutamatérioca descendente muy emportante se proyecta desde las neuronas córtico-piramidales. a centros de neurotransquisión del fallo cerebral, incluyendo los múcleos del rafe encargados de la neurot ansmision seroi immergica, el area tegmentaventral (ATV) y la sustancia negra, de la departamérgica, y el locus coeruleus, de ta initadienes gica via A et la li gota d. 28. Psia var es la proyección glutamatérgica córtico-troncoencefálica y es dave en la regulación de la bheración de neurotransmisores. La inervación de neuronas monoaminérgicas en el tailo cerebral por estas neuronas glutamatergicas cortico-troncuencetanicas estimula la liberación del neurotransmisor, mientrus que la inervación indirecto de neuronas monoamanérgacas por estas neuronas





neurotransmisión excitatoria rapida

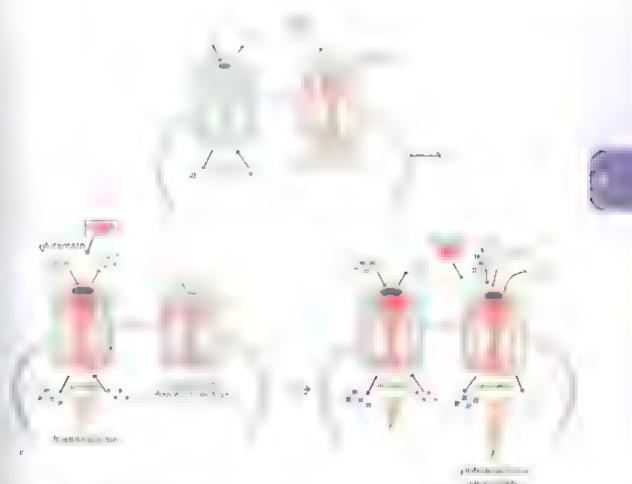




Figura 4-26 Magnesio como modulador alostárico negativo. El magnesio es un modulador alostárico negativo (MAN) en presentador o esta de comercia de

córtico-glutamatérgicas excitatorias por medio de interneuronas gabaérgicas en el tallo cerebral *bioques* la interación de neurotransamientes.

- (b) Vias glutuma ergicas controu estriadales, cina segunda eferencia glutamatérgica descendente de las necurants promutates es fa que se proyecta a) estriado (via B en la Figura 4-28). Esta via es conocido como la via gli i amotorga a controu estriada, cuando se proyecta al estriado dorsal, o via glutamatérgica cóntico momentos, cando se mover a conciens accumbents. En ambos casos, estas vias glutamatérgicas descendentes terminar en las neuronas GABA destinadas a una estación de relé en otra parte del comprejo estriatal denominada globus pallidas.
- (c) Via glutamatergica impocampal accumbens. Otra via glutamatergica principal se proyecta quede el hipocampo a muclear accumbens y se la conoce como vía glutamatergica hipocampalaccumbens (C en la Figura 4-28). Existen teorias específicas que relacionan esta via concreta con la esquizofrenia (ver a continuación). Como as vías glutamatérgicas córtico-estriatal (B en la Figura 4-28), la proyección glutamatérgica hipocampal al nucleus accumbens (C en la Figura 4-28) también termina en las neuronas GABA que, por su parte, se proyectan a una estación de relé en el grano-pallidus.
- (d) Vio glotamatergica tálamo-cortical. Esta via (via D en la Figura 4-28) lleva información de vuelta desde



Propagación de señal via receptores quivametéracios, s.A. A la requierda hay en receptor AMPA con su canal de socio en estado de poso o que permito a entrada de una comina cani had de socio o en faise a la alcunha de poso. A la demoda hay un estado o actor socio de poso o que permito a entrada de una comina cani mor una entrada de una despera de socio de consideración de socio de socio de socio de consideración de socio de consideración de socio de socio de consideración de socio de socio de consideración de consideración de socio de socio de consideración de consideración de consideración de socio de socio de consideración de socio de consideración de consid

el tálamo hasta el córtez, a menudo para procesar estormación sensorial.

- (e) Via gletamatérgica còrtico-talàmica. Una quinta via gletamatergica, conocida como via córticotalamica, se proyecta directamente al tálamo (via É co la Figura 4-28), donde podría orquestar la forma en que las neuronas reaccionan a información sensocia.
- Via glutamatérgios córtico-cortical directa. Finalmente, existe un complejo de anuchas vias glutamatérgicas presentes en el córtex (vias F y G en lo Figura 4-28). Por un lado, las neuronas piramidales pueden excitarse entre si en el córtex cerebral por medio.

de las entrados sinápticas directas desde su propio neurotransmisor glutamato (F en lo Figura 4-28)

g) Vía glutumatérgica cortico-cortical indirecta. Por otro lado, una neurosa piramulal puede inhibir a otra por medio de entradai indirectas, concretamente por medio de interneuronas que liberan GABA (G en la Figura 4.28).

Hipotenia de la hipotencion del glutemato NMDA en la patcosta: neurotranamisson defectuoso de NMDA en las sinapsis glutamatorgicas de los internauronas GABA en el cortex prefrontal Aunque los receptores NMDA y sinapsis están presentes por todo el cerebro, la hipótesis de la hipofunción del

Principales vias glutamatérgicas



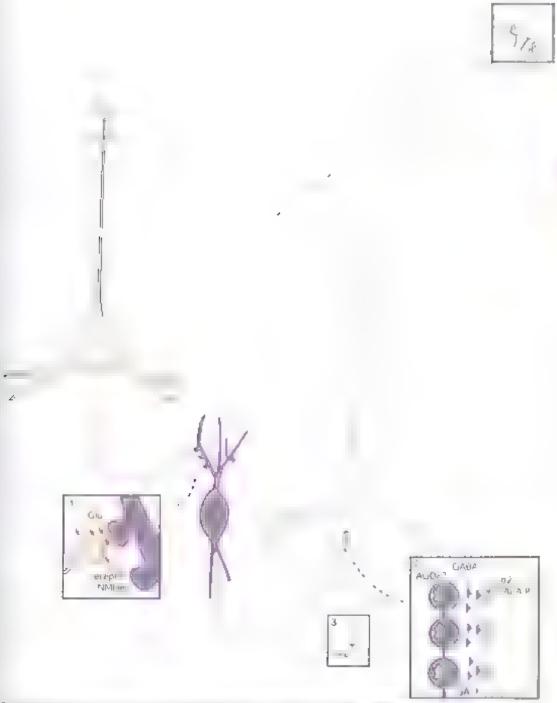
Vida glatamateriga se del cerebro. Aunque si glaturose: puede autura varualmente sobre cualquien nessona del éte nos ravintos a glotama engrar paratraja ne per elegante, pora per numbre la lingua en cualquien de la persona del persona

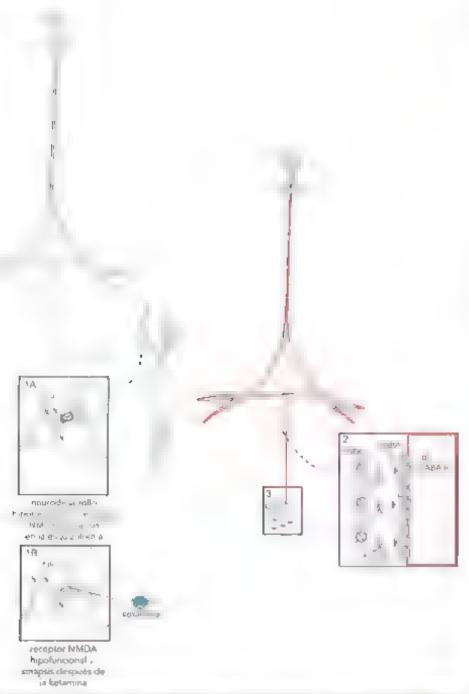
glutamato NMDA en la psicosia augiere que la psicosia podría estar catisada por una disfunción de las sanapsis glutamatérigicas en una zona especifica, concretamente, en ciertas interneuronas GABA del córtex prefrontol (ver G en la Figura 4-28 y Figuras 4-29A,B,C). La disfunción puede ser causada por problemas de neurodesacrotio en la esquixoficinta (Figura 4-29B, recuadro 1A), por la toxicidad facinacidógica en el abuso de ketamica/ tensicidad na engora 4-29B, recuadro 1B, o por problemas neurodegenerativos en la demencia (Figura 4-29C)

En primer lugar, la interferencia con la neurotransmision normal en estos sitios entre las neurosas de glutamato y GABA pudria deberse hipotéticamente a asionialias del neurodosarrollo neurológico programados genética y ambientalmente en la esquizofrenia (comparisse la Figura 4-29A, cuadro 1, con la Figura 4-29B, cuadro 1A). La perdida de función de estas asterneuronas GABA inhibitorias (Figura 4-29B, cuadro 2) hace que las neuronas de glutamato que inervan se "desinhiban" y, por tanto, sean hiperactivas (véase la Figura 4-29B, recuadro 3). Otros problemos con estas neuronas GABA en fa esquizofrenia pueden ser

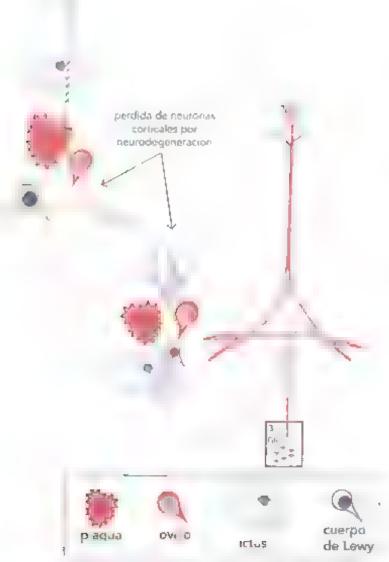
que lambién tengan déficits en la enzima que produce su propto neurotransansor GABA (es decir, una menor actuadad de AGD6 — actua glutamico descarhoxiasa) lo que provoca un aumento compensatorio de la cantidad poststináptico de los receptores GABA, que contienes la subunidad oc, en el segmento micial del axón postsináptico de las neuronas purantidales que inervan (Figura 4-29A, recuadro 2), compárese con la Figura 4-29A, recuadro 2).

Tanto la ketamina como la fersciclidma (FCP) pueden causta psicosta cun algunar de las antamas características clínicas de la esquizofrensa (Tabla 4-1). Ambos agentes tambien bloquean los receptores NMDA como antagonistas en un sitio dentro del canal iónico (Figura 4-30). Se cree que el mecanismo de sus acciones psicotomiméticas produce el bioqueo de los receptores NMDA en los mismos sitios de las interneuronas GABA conto la hipótesia de las anomalías del neurodesarrollo en la esquizofrenia (compárese la Figura 4-29B, cuadros 1A y 1B). En el caso de la esquizofrenia, la hipofunción del NMDA se supone que está causada en el neurodesarrollo por causas genéticas y anticientales.





a. 4.2. Zona hipotetica de disfunción giriamatériqian en esquizofransa pade 2. Aqui se roves, y un devallo de far mentinas parametales, unha les como la noción no inerio de interior es CABAnto, las en presencia de les eptores NMDA macronicales. El giriamato en los elados de desde una en la purbinical interior trail. Sin embango le libridad NMDA al que se une en hipoteconal de qui una de que un antido el elados polar o ela melejo el MMDA la far en una los elaminas que CABA de ade la libridad de la matridad de la matridad de la matridad de la matridad de la melión de la matridad de la matridad de la melión de la acona de la acona de la matridad de la melión de la acona de la acona de la acona de la productiva de la pada de la pa



this file hipotótico de la disfereción del glutamato en la judicaje, pagre 3. Aqui se muest a un datalla de las ceuronas por an intra con una que se como si analitaves. Se interneutante la ASA érgicas ci el marco de la neu odegene acción asociada a file deles for parientes de deprete a desa obta unitorias de presente que en la que en la que en la mesa pariente de como de la mesa pariente de como de la mesa de la porte de la como de la c

g) 98 adro A of the as que en a psic six por se maia. CP la impotess es que la reportirion del NST — aisada no accordes la mai dógicas agudas y en a frectame — en ins receptores NST A igua a 4 290 madro B)

Finds trastor for near neegenerativ is que causan la enfermedad de Arzheimer y otros tipos de demencia, la acumulación de placus gradoides, avillos de lau, compos de l'ewy inclus, dest une ingressa ente as neuronas a medida que la untermienad progressa.

cligura 4, 29C). Hasta la antad de los pacientes con de nencta paesten, es algún momento de su curso clinico, experimentar parcoso (véase el Capitulo (2) para una exposición más amplia de los de los sintomas. conductuales de la demencia). Por que algunos pacientes con demencia experiorentan psicosa y otros (10? Una hipotesis es que en los pacientes con pateurs asociada a demencia, la neurodege teración haprogresado de tal manera que se han elim pado aigunas. neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronus GABAérgicas en el cortex prefrontal, detando intactas. oftax neurouss piramidates glidamatesgatas, al ajenos temporalmente (Figura 4-29C). Esto teóricamente crea la misma interrupción de la conectividad (Figura-4-29C), pero por un mecanismo diferente, que ocurrefanto en la esquizofrenio (Figura 4-29B, recuadro IA). conto en la patcosis por ketamina/FCP (Figura 4/29R, recundes (B). Hipotéticamente, esto ocurre sólo en algunos pacientes con demencia y especificamente en aquellos cuyo patron de degeneración neuronal dejaentactas las neuconas dopaminérgicas. La importancia

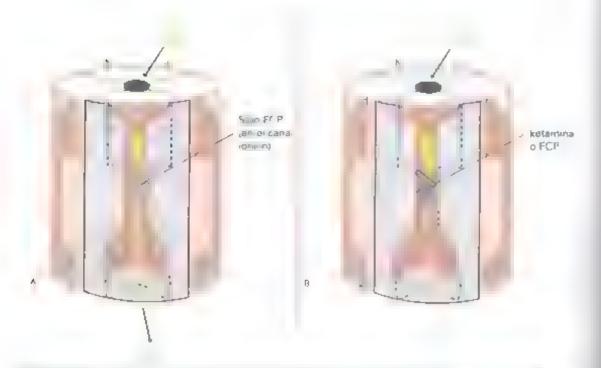
de preservar estas neurunos de glutamato en portucular se explica mas adelante. La clummación de a gimas neuronas preservando ot, as podría explicar par que soliciertos pacientes desarronan psiciencia progresa.

Vinealiteion de la hipotoneion slat giutamato NMDA qui a psicosse y la hipotonia dispositio de la muce.

¿Cuáles son las consecuencias para la acteridad de dopany rérgica de la hipotética desconectividad de las neuronas piramidales glutameriques con estas interneuronas GABA en particular en esquizofrema, toxicidad de ketamma/FCR, y demencio (Figuras 4-29A, 4-29B y 4-29C)? La respuesta corta es que teóricamente conduce a la misma hiperactividad de la dopamina ya discutida anteriormente para la hipótesis dopaminérgica de la pascosa.

Cierras neutrinas de glutinitato inetvan directamente las neuronas doparemergicas del ATV/mesostriado, y cuando pierden su inhíbición GABA por cualquier causa

Sitio de acción de FCP y ketamina: Unión al canal abierto en el sitio FCP para bloquear el receptor NMDA



Film - 0 - 4 - Sittle de arcide de la ECP y la betamina. Ci anastro de historio a se una comu antigrosista a hi implicatación de case abbarto del recipior NADA. El per ticamente se una arrigio del casa a de calç o de este receptor, que a intenudo se denomina situa ECP porque es lambigo donde la fenció didira (ECP) se une como antagonista.

se vuelven hiperact vas y estemulon la liberación escesiva de dopamina desde las proyecciónes mesuestrutales de

se expuso en la sección anterior las sinapsis

les de la causan opotéticamente esta hiperactividad

del glutaria o en la esquizofrema (Figuras 4-31 y 4-32).

En el abuno de FCP/ketamina, la xustancia que ac im

dles tamente en estas sinapsis (Figura 4-29B, recinidro

18) provoca la hiperactividad posterior del glutamato

(Figura 4-33), y en la demencia, la neurodegeneración

la fuera de juego a las neuronas corticales (Figura

4-29C) y provoca esta hiperactividad del glutamato

(Figura 4-34). A su vez, la hiperactividad del glutamato

por casiquier causa (rigoras 4-3, a 4-34) teóricamente

resida en la hiperactividad de la dopamana y los síntomas

positivos de la psacosia.

La eferencia hiperactiva de glutamato desde la corteza. prefrontal puede, hipotéticamente, no sólo explicar los zintomas positivos, sino también los sintomas negativos en el caso de la esquizofrenia. Cuando la cascada desdela hipofunción del NMDA a la hiperactividad del a ge to a liberal in doe particular agree 4-31), provoca împotéticamente los sintomas positivos de la psicosis, siu embargo, habria una segunda población de neuronas glutamatergicas que se proyecta a un comunito diferente de peuronas ATV, a saber, las que son ie and cales en lugar de mesoestriatajes/mesolinibicas. (Figura 4-35). Este circuito realmente minhe la liberación. de doparman, debido a la presencia de una interneurona. CAA of A1x para as provisciones mesocorticates de ropose la clara e leza pret ontal que faltarea ou ula provincia intespestriaca, mesor mèrica al estriado con in an Engaras distilled to Rich a piperas average relession in an assessmental assessment after a question yaras ac las mesecorficales en la Figura 4-3-8. ips a destris operatos a mas escut for sa a m mora is the for as glutama degrees que me var tas terro mas dopacio je gjesis presuestina ales, a saberuna monor ingracion de copaniaga, y esto caesarla ins-Par vos. ago avos y afectivos le la psicosis lugar t (c)

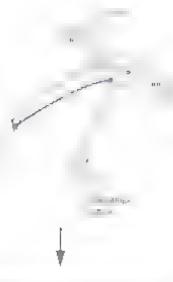
H POTESIS SEROTONINERGICA EN LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

La tenria de la seroton na en la psicosis propone que la himiliario de la serotonma (S-hidrus)(ripiamina, SHT), particularmente en itu receptorea de serotonina SHT_M, puede provocar psicosia (Tabia 4-1 y Figura 4-1). La alteración del funcionamiento de la SHT, que da lugar a lus sintomas positivos de la psicosis, puede ser hipotéticamiente debida a las anomalias del seurodesarrollo en esquizofrenta, a la

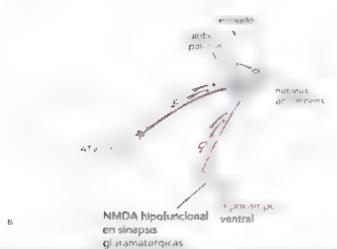
acuradegenera, non en Parkinson asi como en Alzhei nes y otras dementans, y a drogas como ef USD, la mascalma y la psilocibina "Esgura 4-1 y Tabia 4-1). Cariosamente, las psicosis asiciadas con el desequilibrio de la sezono injuticuden a presentar mas altremaciones y isuales intentras.



Esgura A-33 Mipoluncion del hydeptor MMDA y pajocsis en esquizoferno parte 1. A las habyes come qui fair atomica a chiqui per interesti per a considera del parte del considera del parte del parte



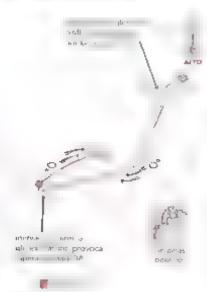
Psicos s en esquizofrenia



Hipoliuscon del receptor NMOA y purossi en la esquizofronia, parte 2 los receptores NMOA hipoliuscosales en las seraj sis glutamaterginas del hipoliuscompo recita i que been poeden contribio, la fai hipoliuscon departineiros masolámbica. (A) El glutamato oberado en el hipocompo se une a lus receptores NN-DA en lina internarios. ABA en la estatura product fa liberación de GABA. El GABA ser internario de escribido en esta vida el controlo por ambiento en esta esta en la districción de GABA. El GABA ser internario en esta en la liberación norma de glutamatica en esta esta entrario in a tributa con controlo de glutamatica de glutamatica de en entre la la entrarior norma de el activación norma de en via departineira mesor de desde el ATV havia el nucleor internativa en entre el entre de entre el entre entre el entre

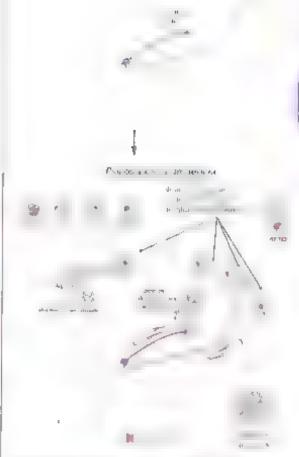


Psicosis en la ketamina/FCP



F 117. filoques del recuptor NMDA y psicoris en el abuso di le manyA alphayes do organi in glutamat i destallo (upp in his war of law a Jupaniose qualificación do a дине и мента. АТУ раза подоба на п. е акции фе не пъскъто асположено В 5 и кратот и пациею er. dana ARACH MARKET PROGRAMMENT AND THE CONTRACTOR 103 ephilose. lifarra con de Caldida se unhibe y la vist. Se unal del tallo a dial ATV la sobread work in que condoci la huna elimanta giutam ato en el ATV. Palo elimboli, la aleia CHO estimulación accesiva do la via dopaminárgica masolimbica y por la tanto, e una liberación de doparnine en el nucleus accumbiens.

que los asociados principalmente a la dopamina tienen más alocinaciones aud tivas. Para comprender cómo la lupe — emad de la serotomina en tos receptores «FII puda — total, la los sintomas positivos de la paicosis en vij — sia las plimer a revisaremos la serotomina y siampi — on los o de receptores y vias



in the order of the properties of the properties

une didente rotanom si in protonimergica

a seror musicular conocida como SETT

, a hidroxitripharima e conocidamentamento son
mononim nergico que regula una red cerebra que es

Via mesocortical



Fill the 4-34. Hippfunction de fos receptores NMDA y sintemas sentemas de esquare ental A. Con yen on a post in en a de alto instruir interior a mora a proprior a situação esquare esquareza en la A.D. a lavor de referencionas GABA engran or requiendo así as iberarion de de pareira en el cortes prefrunta i B. Si con relieptores NADA de a labora en el cortes prefrunta i B. Si con relieptores NADA de a labora en el cortes prefrunta i B. Si con relieptores y nativa de a labora en el corte prefrunta i B. Si con relieptores y nativa de alta transfer en la corte de condum de a una liberas con excessiva de alta accordina de la corte accordina de la corte de condum de alta de la contrata de alta de la corte del la corte de la corte del la corte de la corte de la corte de l

una de las mas específicas para la neurotransmisión de la se otomina parent opica y est anda aenta lasta comprender algunos de los principios más amportantes de la psicolarmacologia, desde la psicore hazia el biantoi, 5 otres muchos

Soutesis de la ell'Tronneuza y terromacion de la acción la sintesis de la ell'Tronneuza quando el animoacido optimino es transportado desde el plasma al cetebro para servir como precursor (Figura 4-36). Dos entimas anleticas convierten entonces el triptòfano en serotomina primero la triptòfa lo bidroxillasa (TRP OH) convierte el riptofano en 5-bidrota-triptòfano y entonces la amino acido decarboxillasa aromanca (AAADC) convierte la ell'T en 6HT (Figura 4-36). Despeca de la sintesis la ell'T es cargado en vesscalas sinaplicas por un transportador vesiculaz de monoaminas (TVMA2) y ulmocentido allo hasia que flegue el momento de su uso durante la neuzotranomisión.

La acción de la SHT finatiza cuando esenzimaticansente destruida por la MAO y convertidaen un metaboldo inactivo (Figura 4-37). Las neuronas serotummérgicas contienen MAO-B, que tiene una baya afrandad por la SHT, por lo que la SHT es solo e como a enzimaticamente cuarido sus concent aciones. htracelulares son elevadas. La neurona SHT bene ambién una bomba de transporte presinaption de serotonina llamado transportudor de serotonina (TSER). que es específico para la SHT y termino las acciones. serotoninérgicas expulsandola de las sinapsis y lievándola de vuelta al nervio termina, presusaptico, donde puede ser realmacenado en vesículas sinaplicas para su usosubsigmente en otra neurotransmusión (Figura 4 37). A diferencia de las neuronas doparemiérgicas, algungs de las cuales no contienen su framportador de dopumana (TDA), todas las neuronas de la SelT contendman TSER Ademas, existion in dimensiones tanciumales en orgenand condition go. Must purchan colorious on grain stores. ya que alteran la cantidad de serotonina sinaptica y pueden ayudar a predecir qué pacientes tienen menos probabilidades de responder, así como de tener efectos secundarios cuando se les administran fármacos para la depresión que bloquean el TSER. Esto se analizará con más detalle en el Capítulo 7 sobre los tratamientos para ios tras ornos del humor

Receptores SHT: Vision general

La serotori na bene más de una docena de receptores, y al menos la mitad de ellos tienen relevancia cimica conocida (Figura 4-38). Sólo unos pocos receptores SHT se localaran en la propia neurona de serotorimergica (SHT_{ca}, SHT_{ca}) (Figuras 4-38 hasta 4-41), y su propósito es receptores la acronomna presmaprica direc amente, especialmente su serivación y cómo libera y almacena su propia serotonina. Para mayor confusión, estos mismos receptores pueden estar ubicados postanápticamente, al igual que ocurre con todos los receptores SHT conocidos. En primer lugar, describireinos cómo los receptores SHT que son prestnápticos (situados en la propia peurona

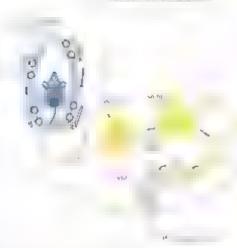


Figure 4 - 4. Se produce aérotomina, La secolonina (5-hidroniniptomina [SNT]) se produce a garde de enzimas de plus e montre de cuntigra la fotogra la produce a garde de enzimas de la cuntigra la fotografia de la cuntigra de la cuntigra la fotografia de la cuntigra la fotografia de la cuntidad la fotografia de la cuntidad la fotografia de la cuntidad l



La accidio de la larrativativa de general, como disle maior to mo for T — e maior la lequipa que a maior de les ambientes que el defendra de la large de la la

Subtipos de receptor de seratonina



Receptores de serotonina Los receptores de se atomini 5 47 presidaptinos ocurren SHT 2 SHT ₁₆, y SHI ₁₆ naturando todos consultar experiencia de serotonina passimaphicas que equi an utros neurotranimisores en rui i posteridaes.

seroi i neigica neguati la seroionina, y luego veremos

oi is ecoptores al 1 regioni esencialmente attors

tos a neurofransi asores en alla fed de cilica es

cereb les posieriones

R-copio preside os Regulações de estadas

Committees las liptivonas montany medis, la del fona serotommergica fiene receptores fonto en sus leminiales



Autoreceptores de serotorina (SHT 1A. A. Los receptores presinant), is SHT, son autorreceptores localizados en el se por elutar y ferrocina, por lo pare el tentencia a valinte reptores, in absolutor con D. South spare el una el sona comatidad de autoridad el tentencia de su una electrocia de se un

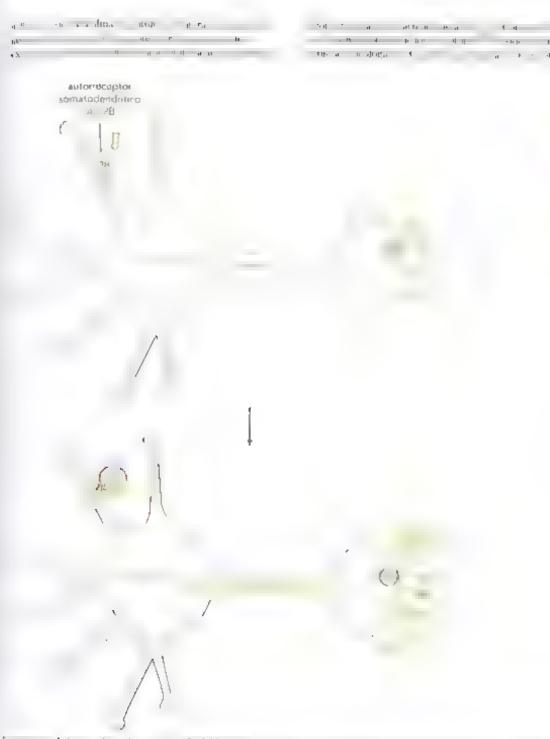


Fig. Automocephores de serotorias (SHT): 28. A que eccaptores presinápticos SHT, a son autotric epitoria for assedos en el fuerpo celos in remaina por in que se derecionaria autorire epitoren y mateidoridete in El Chandra a SHT se hera consutos exclusivamente se una des asceptores SHT, y provoca en autoento del Hijo de impolata neutonides de SHT representado aqui como un asimiento de la actividad viéctica y de o liberación de SHT desde la anapois de la derecha

Percent were place a spinior of the second o

perturbance ser un proceso importante poro et modei est

in the state of the state

the appropriate the Secretary of the art. State of as had



Financia A. Autoreceptores de serotonina (SHT) 18/D. cós coregiores pormanaliticos SHT _{pro} sim autorioreptores localizados en ef terminal de localizados presentes de SHT on la langua a interrumpiendo la liberación de mas SHT Cuando (a SHT se acumula en la sinapias (A. local disposible para unirse al autoreceptor, que entonces inhibe la liberación de serotonina (B).

promoco (Fig. ra 4-198). Se cree que la desregulación y descrissibilización de estas autotroceptores somandendellos SHT, presinápticos es bundamental para las acciones ambdeprésivas de los farmacos que bioque as la recaptación de acrotomas (analizados en el Capétido 7 sobre los tratamientos de los trastornos del humar)

Mar or a new accounts of T Regientionente se ba descubierto que la zona see a dear to the st that are un vegundo receptor, el receptor 5HT., (Figura 4-40). que actus en oposición al receptor 5HT, Es decir, los receptores 5HT, activan la neurona de la serotonuta para provocar un mayor flujo de impulsos y una mayor filigeación de serotomna en los terminales necviosos presentapticos. Por lo fanto, en este momento parece que los receptores SHT a son receptores de "feedforward" o proteinmentación mientam que los 5HT, aon receptores de "feedback" o retroalimentación negativa. Todavía no està claro que neuronas SHT del rafe del mesencefalico. continuen receptores 5HT₁₃, cuáles contienen receptores 5HT , y codies confienen ambos. Está claro que aún queda mucho por saber sobre los receptores SHT_y los fármacos que actúan sobre ellos. Sin embargo, ya se perfila cunto probable que el equilibrio entre las acciones de los receptores somatodendríticos presinapticos 5HT, frente à los receptores 5217 , tiene relevancia para regular ar in the state of the preparation in the second market in

Receptores prosonantion 5HT are

en todo el cerebro

Los receptores presinápticos de SHT en el terminal axónico Benen el subtipo SHT₁₀₀ y actitan como autorreceptores de retroalimentación negativa para defector lo presencia de SHT, provocasido el bloqueo de la liberación de SHT y del flujo de impulsos neuronales de SHT (Figura 4-41). Canado la SHT es detectada en la sinupasi por los receptores presinápticos de SHT en los terromales de los axones, se produce a través de un receptor SHT₁₀₀₀ que a los acustos acustos septor esta acusto septor esta acusto septor esta acusto de la fila de la caso del autorreceptor terminal SHT₁₀₀₀ la 3-10 de caso del autorreceptor terminal SHT₁₀₀₀ la 3-10 de caso del autorreceptor terminal SHT₁₀₀₀ la 3-10 de SHT (Figura 4-47B).

los terromales perviosos prestrápticos de serotonina.

La serotonina postsinàptica regula otros naurotransmisores en los circultos cerebrales postenures

Resulta que cuda neurotransmisor no sólo controla au propia santesis y liberación de los sitios presinajas, e.c. cada neurotransmisor atribién controla las acciones de los otros neurotransmisores a través de acciones posistrapticas y redes de caccusos cerebrales. Por lante, at cada neurotransmisor regula a todos los demás neurotransmisores, jín cusa se complical ya no podemos pensar que un neurotransmisor actúe sólo. unapheamente, los neurotransmisores también actuan frans sinapas amente en circustos cerebrides que controla lotros neurotransausores y sao controlados por etyris neurotransausores, Entonces, ¿circio poderios sober cual es el efecto aeto de un farrigico que actún en un receptor si estos receptores están por todas partes y si hacen casas diferentes en diferentes situos? Además, ¿circio poderios llegar a comprender entermedades pusquátricas relacionadas cun la serotonida si este mismo neurotransmisor hace cosas quiy diferentes en diferentes circuitos y en diferentes sinapsis?

La respoesta consiste, en parte, en tomar distancia

apreciar la muravillosa cumplegicad de los sistemas to the second of the second estamos emperando a arañar la superficie de cómo estos. sudentas de neurofranciosores teóricamente, ancionancomo sustratos de las sentimientos y emociones normales. así como de los sintomas de las enfermedades mentales. Aqui nos arriesgaremos a echar un vistate rápulo al modo en que los ocuratransmisores se regulari muticamente actuando a través de redes de neuronas que se comunicanentre si no soto con diferentes pegrotraminispres en diferentes godas de las diferentes reges neuropates, singcon diversos subtipos de receptores para los mismosnétirettansmisores en los nodos o puntos de conexión. dentro de estas redes neuronales. Hipotéticamente, cuando las redes neuronages experimentan un procesamiento de información neficiente (es decir, cuando están "desafinadas"), esto en parte media los santomas de las enfermedades mentales. Un corolario de esta noción es que cuando nuestros fármacos "afinan" estas redes néuronales por aus acciones en subtipos de receptores. específicos, tienen potencial para mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en estas redesneuronales, reduciendo los sintornas de las enfermedades mentales. Aunque demastado siraplificado y quizás un poco ingermamente reduccionista en su presentación. este debate es el siguiente paso más allá de la nución, ya anticuada, de que las enfermedades mentales y los filomacos que las tratan son simplemente "deseguilibrios quemicos" en las sinapsis. En la neurobiologia moderna. de las enfermedades mentules y sus tratamientos, es mejor mantener la humildad con lo que sabemos y quizás. recordar cómo el Discionario del Diablo (de Ambrose Bierce) defunó in mente en el sigla XIX:

MENTE, a. Forma mialeriosa de materia segregada por el cerebro. Su principal actividad consiste en el esfuerzo de conocer su propia naturaleza, siendo la inutificiad del intento debida al hecho de que la mente no cuenta más que con ello misma para llegar a conocerse.

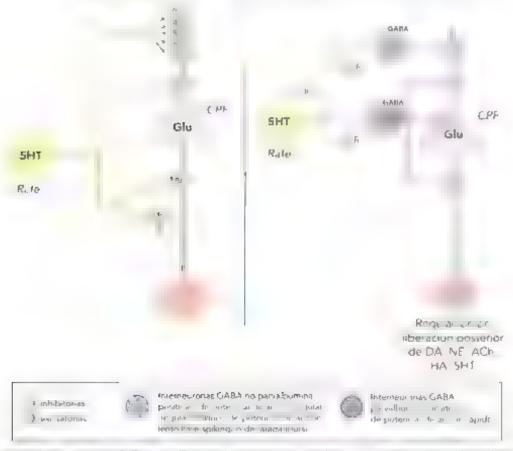
Construcción de la red SHT

La sentronma, como todes nos neurotransmasores, interactúa con otras neurosias y con na neurotransmasores que estas neuronas liberan (Figuras 4-42 y 4-43). Por lo tanto, lo que sucede después de la liberación de serotonina depende no sòlo del receptor con el que interactua (vénine los nueve receptores de serotorana diferentes en la Figura 4-42), sino también de la neurona con la que se comunica y del neurotransmisor que libera esa neurona (ver interacciones con las neuronas de glutamato y GABA) en la Figura 4-42 y con glutamato, GABA, noradeerataria Neuropair na la elementa de la control de la co

dependiendo del subtipo de receptor de serotorima en el que esté lateractionado, y dependiendo de si la junças neurona postsinàplica libera el neurotransmisor excitador glutamato o el neurotransmisor inhibidor GABA.

Cuando ja serotorima hene legion anismismo as subtanea tarsto en situaciones excitatorias como ambitorias, con presenta a respiese a conque pare el lepo de que un receptor específico se exprese en una localización específica. la denaidad de ese receptor.

Los receptores 5HT regulan la liberación de glutamato directa e indirectamente a traves del GABA



Note: If the La serotomica (SHT) regula is liberacted de glotamato directa e indirectamente de majoris do instrubijos in mineración de 544 son heteror autente de contra y existente primary existente primary existente de contra mana antisted inflationmente de existente de existente de contra de contra de contra de contra de existente de exist

La SHT interactua en una red neuronal para regular todos los sistemas de neurotransmisión principales

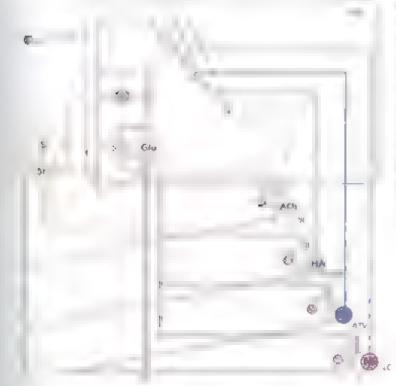


Figure 1.4. Le emotonine (SHT) intéraction

- 11	11 .41	- 11	11	
191	11-16-11	1111-1711		-
	0.00	11.75.10	11.01	
3111	tr- di-	31.11	· - Pi	
1116	411 11	1111	- 11	
li	* 411	11	-ti	
la la	1.000	1770	.[2] 11	:len
HPL	10 4 7	* prof	Fal-	
fa-	P	- Hitte	1.	-950
li	169	d	- 11	

to the colored with the colored control of the colored colored to the colored colored colored to the colored c

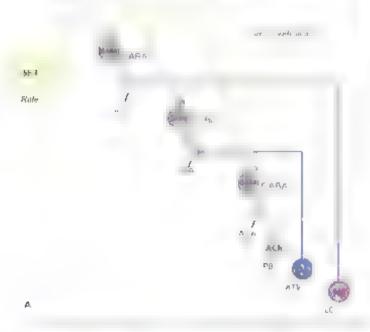
mendo más probable la respuesta cuando hay desisidad de receptores, la sensibilidad de un receptor a la serotonina; y la cantidad de áberación y la tasa de activación de la geurona de seroionina, ya que algunos receptores son más sensibles a níveles bajos de serotonina que otros. Por ultimo, depende de si la interacción es directa (por ejempio, la serotonina actúa directamente subre una neuzona. dugi nato ilgura 4 e 3 izquierda ir kna neuruna College 4 4 depols conducts or rejemble. la acidi inni activa indirectamen e sobre las renjonas deglutamato a través de una neurona GABA que a su vez. me la restrito a de gla anna. E gitt a di di derecho La noradrenalina, doparama, histamina y gcetikologa también pueden recibir directamente de las neuronas de serotonana, especialmente en sus cuerpos celulares, o indirectamente a través de las neuronas de giutamato. y/o GABA como intermediarios (Figura 4-43). Así, se puede observar que un fármaco que actúa directamente sobre las peuronas de serotomna y sus receptores no sòlo puede afectar a la serotonina, sino que puede tener profundos efectos en todos los demás neurotransmisores. Come a en atropados con que prioridad, y en que lugares son exestiones actualmente objeto de una intensatrivestigación. Sin embargo, estas redes y cómo están

organizadas pueden explicar por qué un fármaco que actua primero y directamente en un receptor concreto de un de un determinado neurotranamisor puede tener profundos efectos netos sobre todo tipo de neurotransansores. Entender un poco sobre redes neuronales también puede ser la base para empezar a comprender por que la práctica frecuente de administrar fármacos con dos o más mecanismos de acción (o dos agentes diferentes con dos o más acciones diferentes, puede tener efectos aditivos/ smérgicos o ahuladores/antagónicos. Esto se refleja en los correspondientes efectos sobre la eficacia del fármaco y los efectos secundarios.

Receptores SHT ...

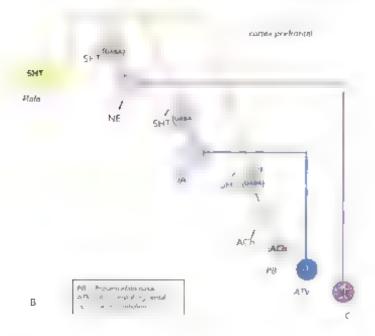
Los receptores SHT_{1,2} pueden konentar la liberación de otros neurotransmisores (Figura 4-44). Los receptores SHT_{1,2} son aterapre inhibitores, pero se localizan con mucha frecuencia en las neuronas GABA postsinápticas, lo que significa que el efecto nelo posterior en este caso es realmente excitatorio (Figura 4-44). Por ejemplo, los receptores SHT_{1,2} se localizan en interneuronas GABA en el córtex prefronta, y estas interneuronas GABA actúan a su vez para inhibir la liberación de neurotransmisores de las meuronas de grotamato (véase la Figura 4-42B). Los

La liberación de noradrenatina dopamina y acetilicotos inhibe el GABA



		. Integration .	to a start	SP111 4
,64 A	1-11141	- H - h		
al long pr	In .	4.11.10		11 11
16th	4-11	- 1	[1.19	- 4
AH.	- 11	4 4 4		
ridii c	10.	5 Jr Ir	p p	- 1
2	ıll	n h	ħ.	
a to	will b	50 to p	ıŀ	
nhlbidora	por land	o, la unión e	do la savo	torin,
		podría red		
to GABA				

La estimulación de SHT1A aumenta la liberación de Noradrenalina, Dopamina y Acetificolina

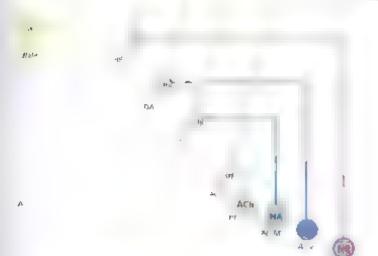


pulación de 5HT1B presidantica de DA, HA, y ACh en el cortex prefrontal

Liberación de neurotransmisor basal

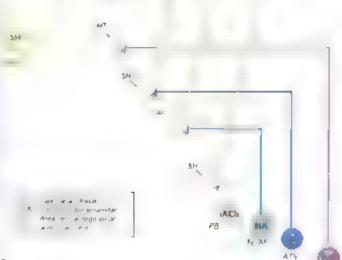
O _F			4	
μte		11.9	14	10.0
501 4	The The		att .	Terr
101	ıl	1 1	11	
0.90	11111	. 1	d n n	
1P 4-9	ls.	4.72	002101-0	6 95 0
4A N	F re-	admia pos-	n ann	aniam e
14-12-11	In the	14	11 11	-illian
lika ar	y .	aranyot a	111111	

man St. 18 e tri nyi



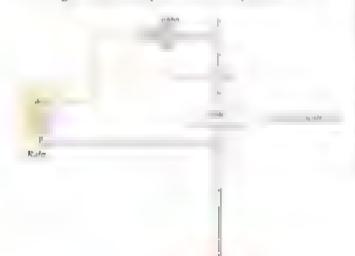
SHT1B inhibe la liberación de neurotransmisor

Carre preferred



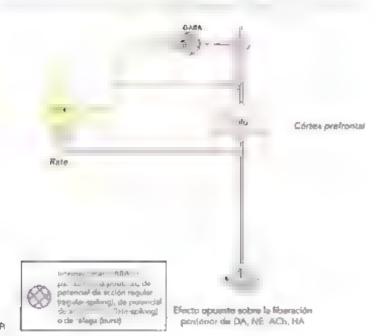
В

Los receptores 5HT2A regulan la liberación de glutamato pero es complicado



only H. A or entere .. to 11h pr pr 11 ... (P-11 | 100) II. II nij h n. tet il luc de ar traffer. - II mid de estas receptores pueden sumentar la liberación de glutamato. (B) Sin embargo, los receptores SHT , tembido están presentos GABA Danue Br. 10 are estiminan garini ia inhibiti o ide ght that Print that it also for heitig the area of the state of nes in the glad the department de monte e con como non recome. de (11)

A Regulación de la Nomreción posserior de DA, NE. ACH, HA



receptores 51°C - situados en otras interneuronas GABA también noble: la oberación de le rotra simisores le sos estimates prestrapticos de noradrena na doparinta y acetaconna.

En la Figura 4, 44A su muestra el estado inicial en el le un bajo e vel liberas, or toris a de la ABA perin de son un acrospondiento sue evel de libera en de nivadrena era, dopamena y ace alconna. Sin embargo, cumdo se libera serotomaa en los receptores SHT , loca cados en da interseuronas GABA (Pigora 4-4-10), la acción de este receptor inhibe los interneuronas GABA reduciendo su dberación obbitoria de GABA y permitiendo un aumento de la diberación de instabecadora, dopa uma y acetacolina. Por lo tanto, la acción de la serotomae en estos receptores SHT, tacidita la liberación de noradrenalmo, doparama y acetácolina. Como ac explicará en capitulos posteriores muchos farmacos psicotrópicos que tracan la psicosis, el humos y la muerdad son agonistan o agua stas pareinles de SHT.

Recept of 5H

Los receptores SMT_{ak} son inhibitorios y pueden que transcribito de la norma de acceso de ansadesde noradrenalina, doparena, histamma y acetikolina. cuando estos estos receptores se loculizan en los termanales. ngriviosen suesinapiscos de estas neuronas (Figura 4-45). Lumido existe no receptor para un periodranscrisor distintaal que à neurona utiliza como neurotransmisor propio, se demonitus "heterorreceptus" (literalmente, otro receptur). En caso de los receptores SHT, presentes en los terminales nerviosos presinápticos, son anhibidores y actúan para ampedir la liberación de esos otros neurotranamisores (Pigora 4 45A). En la línea de base, se muestra una cierta. cantidad de neurotransmisor liberado desde cuatro neurocas. diferentes del còrtes prefrontal: noradrenatina, dopamina, histartura y acetikokina (Figura 4-45A). Sin embargo, cuando se libera serotonina sobre sus beteropreceptures 5HT,, inhibidores prestnápticos, se reduce la liberación. de estos cuatro nearotransmisores (Figura 4-45B). Así, la serotonina arhibe la liberación de noradrenalina, doparima, histamuna y acetikoolina en los receptores SHT_{es}. Algunos agentes conocidos como antagonestas de SHT,, que pueden asi potenciar la liberación de estos custro neurotransmisores te utilizan para tratar la depresión y se analizan en el Capitalo 7 sobre tratamientos farmacológicos para los traster ses del tramer.

Recognitives SHIT

Los receptores SHT_{1,4} pueden tanto potenciar como inhíbir la liberación de otros metarotransmisones. Es decir, aunque los receptores SHT_{1,4} son siempre excitatorios, la variabilidad de su objección en el cecebro significa que estos receptores pueden facilitar e anhibir la liberación de varios neurotransmisores. Por ejemplo, cuando los receptores SHT_{1,4} se localizan en las neuronas de glatamato, generalmente en las dendritas opicales de las neuronas de glatamato, son excitatorios, y dan lugar a la liberación de glatamato, son excitatorios (Figura 4-46A). Por otro lado, cuando los receptores SHT_{2,4} se localizan en interneuronas GABA que inervan a las neuronas de glutamato, la entrada excitatorio de SHT_{7,8} a la interneurona GABA provoca la liberación de GABA. y este GABA es inhibidor de la neurona de glutamato que

inerva, con efectos opuestos en las nei ronas descender les al glutabrato (legura 4.46B). Mos nos fatimaros que tratabla psiciosis y el humor tienen propiedades aprogonistos de la SHT_{1,2} y se exponen ampliamente en el Capitulo 5 sobre fármacos para la psicosis y en el Capitulo 7 sobre fármacos para el humos. Ademas, la mayoría de los alucciogenos tieneo propiedades agonistas 5HT_{1,2} (esto se expone en el Capitulo 13 sobre el abuso de sustancias).

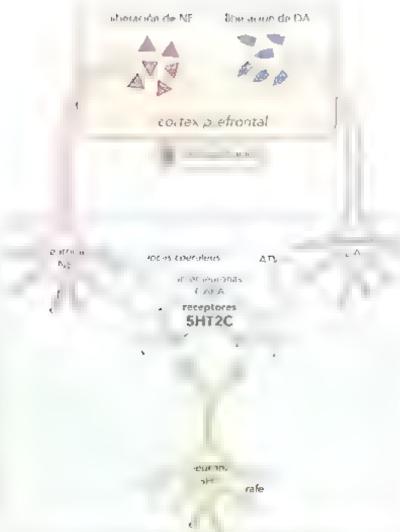
Re op one SH

Los receptores SHT, generalmente inhiben la liberacion de los neurotransmisores posteriores. Las receptores SHT son excitatorios, postsurápticos, y estáp presentes sobretudo en las interneuronas GARA (Figuras 4-47A y 4-47B). Esto significa que los receptores 5HT,, tienen electos inhibutirios netus dondequiera vayan sus interaeurouas. GABA. Por ejemplo, coando sas internesironas GABA. con receptores SETT, en ellas (nervan neuronas de noradrenalma o dopamina, el efecto neto de la 5FIT es udubir la liberación de noradrenotina y doparnina (compárense los niveles basales de noradrenat na y dopamma en la corteta prefrontal en la Figura 4-47A conlos raveles de noradrenalina y dopamina tras in liberación de serotonina en jos receptores SHT $_{\rm st}$ en la Figura 4-47B). Los agonistas de los 5HT_s, pueden tratar la obesidad y los antagonistas de los receptores 5HT , tratan lo psicosis y los trastornos dei buznor

Fire endours art-7

Los receptores SHT, se localizan en la zona de activación. del hemorreceptor del talio cerebral fuera de jo barrera heznatuencefálica y son bien conocidos por su papelen las trauseas y tos vómitos de origen central. Sinembargo, en otras partes del sistema necrioso central, especialmente en la cortera prefrontal, los receptores SHT están localizados en un tipo particular de interneurona GARA (concretamente la que tiene las propiedades de noare so a are also a too be as to the alphay que además tiene un patrón de activación o disparocaracteristico de las interneuronas GABA, a saber de potencial de acción regular (regular-spiking), de potencia de acción lento (late spoling) o de rófaga (burst), véase in Figura 4-42, derecha). Al iguai que los receptores SHT et los receptores SHT, son excitatorios aobre las neuronas GARA que increun, lo que significa que los receptores 5HT también ejercen efectos inhibitorios netos dondequiera que vayan sus anterneuronas GARA.

Los receptores SHT, inhiben especificamente la liberación de acetilcolina y noradrenastra a nivel cortical (Figura 4-48). Es decir, las interneuronas que contienen receptores SHT, terminan en las terminaciones nerviosas de neuronas presmápticas de aceticolina y noradrenalina para inhibirlas (ver el estado de base con un bajo nivel de liberación de GABA que permite un bajo ni vel de liberación de acetilcolina y noradrenalina en la Figura 4-48A). La liberación de acetilcolina y

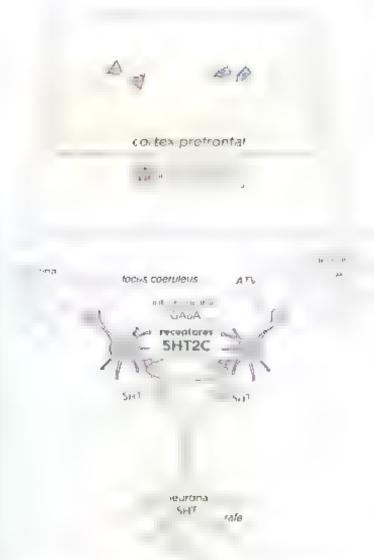


centros de neurotransmisión del tallo cerebral

ngulla 4.47A Estimulación de la serotonina (SET) 20, parte 3. Los receptoras (SET) y escontolios estan prosentes sobre todo én las interneuronas (APA), com el la serotonina ente al el el dos escoldores parcellos estantes y problemantes anterior esta deviendades entenes entenes y problemantes anterior esta describacións de sobre reuronas de notacionalma. NEL y doparena el DAzque se proyectada al el dos presionas esta anterior esta de serotonina esta activa se esta de la contra del contra de la contra del la contra del la contra de la contra del la contra del la contra de la contra del la c

noradremants se receive chando la literación de GARA se nore i enta por la ser itam la que escual a mer el curona en los receptores SELE escuta por os regionas a 488. Aso la selection la que actual el los receptores sELE mobbe la las la control na que actual el los receptores sELE mobbe la la la alegación de acellados algunos tarmacos que trala la deplesión tendi un el decimionatoria es desar un tentar sa tiberación de acetilicatina y ocumiento la que se analiza en el Capilido ?

I no de les contrajes cept adores más importantes soure la producción de grata late execute po despe el cortes pretron al esta inhibit on longa por parte de las a remembrancias (ARA que le les la epicada da El sobre estos receptores al T. El gura (1947), cuando se de emería a en rada de 3H sobre estos receptores (SE), la tasa de la cisación e das lario de la cementa la actual de la cementa la c



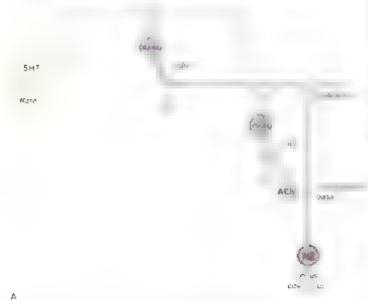
centros de neurotransmision del tallo cerebral

B

Fidemetation de la sociatorima (SEC) 20, parte 2 de inición de la sercitorima e los en eplores 5 (1), en las interneurones LASA inhabilità liberación de notadirenallina (NE) y dopamina (DA) en el norte a precontal.

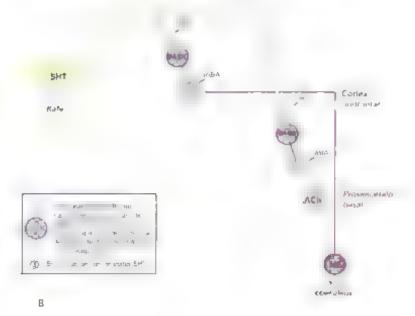
excitatorios del glutamato en muliatud de satos que les antes de concrespes la mente el canto de retroalimentación excitatorio del glutamato sobre las l'euronas de serotomato a nivel del safe mesencefático (Egura 4.498). Por tanto, este circuito no sólo on el la etigna a trato que reguna la serciole da les decir, reducción de la liberación de glutamato por las acciones del receptor SHT, en las interneuconas GABA), sino que tambiéo demaestra una forma en la que el glutamato regula recíprocamente la terotomina (es decia, en un circuito de retroalimentación que normalmente escita la aberación de serotomina por la acción glutamatérigica sobre los cuerpos celulares de la serotomina en el cafe, peco que ahora queda reducida debido a la inhibición de la liberación de glutamato por la serotomina). Este es solo un sumple ejemplo de regulación réciproca de los neurotranspusores.

Liberación de neurotransmisor basal

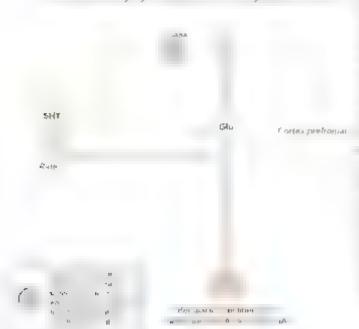


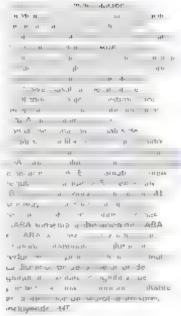
mouths in an arts place of the property of the place of the property of the place o

Los receptores 5HT3 inhiben la liberación de noradrenalina y acetilcolina

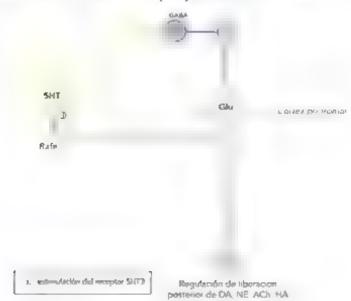


Serotonina y glutamato se regulari entre si





Las acciones de serotonina en los receptores 5HT3 recuden su propia liberación

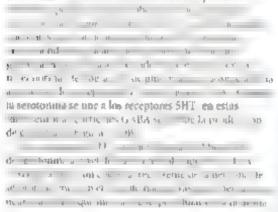


4,



Los receiptores S. El comprista and a secultar and

petirotratismisores descendentes. Los receptores 5H J.



rigura 6 50A. La estimulación de sercimina 5HT 7 milibera recranico de glutamero pare 1 e en el 14 e localizar en las internouronas GABA que hación amapeta con las niturones plannicales de glutameto. En ausencia de sercitonima, a la militar a la como su a la militar a la como caracidad de glutamento. En ausencia de sercitonima, a la militar a la como caracidad de plutamento con como de la como caracidad de plutamento.

Liberación de glutamato basal



neuroha

Cht

ulboración de glutamato basai

6210

SHT7 inhibe la liberación de glutamato



Figura 4-54el. La estimulación de secución de secución (5147)? Inhibite la liberación de giotariale, parte 2. Casado la secución de uno alos recupiones SHT, en las unarquipariones GABA, la liberación fasico de GABA candida a la inhibit de ele liberación de giutameto.

serotomnergica. A mivel basal, la liberación de serotomna no se ve afectada por este sistema de retroulimentación (Figura 4.5. A). Sin embargo, cuando la aberación de serotomna se eleva, esto activa la aberación de serotomna del colateral recurrente, estimulando el receptor SHT, allí (Figura 4.51B). Esto activa la liberación de GABA, que a su vez inhibe la liberación de serotomna mediante sus as no mando de la serotoma de

Un antagonistas del SHT se utilizan para el Iralamiento de la psicosis y del humor y se analizan con mis detalle en el Capítulo 7

La hipétesia de la hiperfunción de la serotonina en la pricos s

Si bleo el fulgor de la impôtesis doparamèrgica nos cegó a algunos aote :a posibilidad de explicaciones alternativas de la psicosis, generó un dilema para los pacientes con percosis derivada de la enfermedad de Partinson o la enfermedad de Alzheimer, ya que el tratamiento con bioqueadores D, es perjudicial para estos pacientes, aumentando el riesgo de actat y muerte en la enfermedad de Alzheimer Hasta hace poca, el dogma dictaba que toilas las psicosis se debian a un exceso de doparana mesulimbica y que todos los tratamientos debian bioquear los receptores D, en esa nora. Aunque esta caracterización funcionaba hien para los pacientes con esquizofienta, obviamente no era ideal para los pacientes con psicosis en la enfermedad de Parkinson o en la detecacia, ya que tes únicos fármacos disponibles para la psecasis estaban relativamente contraindicados para ellos.

A pesar de que los receptores de lerotonina y las sinapsis son ubicuos en todo el cerebro, la hipótesis de la hiperfunción de la secotonida sugiere que la psicosis puede

Liberación de serotonina basal

Figure 4.116. La estemplación de

p.

co. ABA

P. ABA

SAT no están despadós, la serotopina
se libera en el córtex prefrontal (CPF).

s beración de 5HT basa

(M) sobreact/varión



rafe

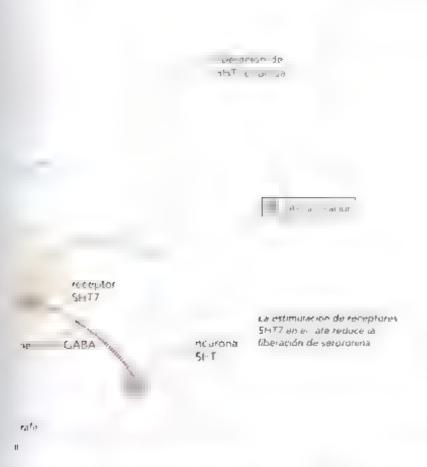
CPF

estar causada por un desequilibrio en la estimulación de los receptores excitadores de los receptores 5HT_m de las neuronas piramidales de glutamato que se han me actorado a neconomicale que mervan que assente el ATV/neuronas dopantitérgicas del centro integrado mesostratal y neuronas del córtex visual (Figuras 4-52A-D y Figuras 4-51 a 4-55). Los alucinógenos LSD, mescalina y la psilocibina, que son todos potentes

agunistas de la SHT_{2A}, son conocidos por inducir psicosis, experiencias disociativas y especialmente alucinaciones visuales estimulando en exceso los receptores SHT₂ del cortez prefrontal y visual (comporar los Figuras 4-52A y 4-52B, ver también la Figura 4-53). Estos sintomos pueden bloquearse con antagonistas de la SHT_{1A}, lo que den aes per la los amenorage los causar pocosis nediante la estamacion de H

7 nhibe la liberación de serotorina

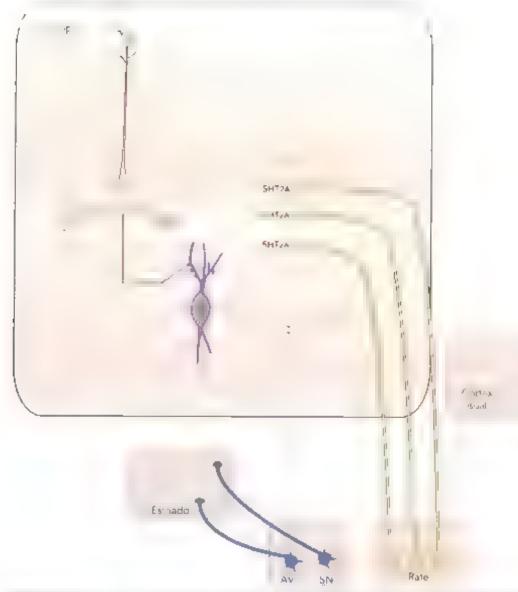
		TOTAL PLANT	r -r.15.1	
		11 11	- 11	
4	- d	ng to		
11 11 11		J:		p.
442			d'	11 11
1141	11 1	a the	4 b r	9.916



El agraente paso en la hipótesis de la hiperfunción le la aerotorana por la que la subrecitimulación de la 5HT cousa psicosis procede del trabajo en la psicosis de la mitid de las pacientes de Parkanson (PEP) que area a a la mitid de las pacientes de Parkanson, especialmente en así a mas avançanas de la cuarrincidad nos examines postmortem así como de neuroimagen en pacientes vivos con PDP has demostrado no sólo la pérdida de term. La nervinsos de aparanta en el estrado gunor de la via riagroestrada, que causa las sintomas motores asía la neuroima en el cortex prefruntal y visual (Figura 4-52C). Esto pérdida de cortex prefruntal y visual (Figura 4-52C). Esto pérdida

de serotorina y de terminales nerviosos de serotorina da lugar a uma regulación escesiva y demasidos receptores 5HT, en el córtex, quizás un intento imitil de superar la pérdida de serotorina (Pigura 4-52C). La saturación de receptores 5HT, conduce a un desequilibrio en sus acciones excitatorias sobre dendritas de gluamato de la serotorina restante en el córtex, y en consecuencia, los suntomas de la psicosis (Piguras 4-52C y 4-54). Los fármacos con acciones antagonistas de 5HT, pueden bloquear estos síntomas de la PDP, como se explicará con más detalte en el Capitulo 5 sobre medicamentos para psicosia. Estas abservaciones apoyan sa rapotesis de la hiperantición que

Estado basal

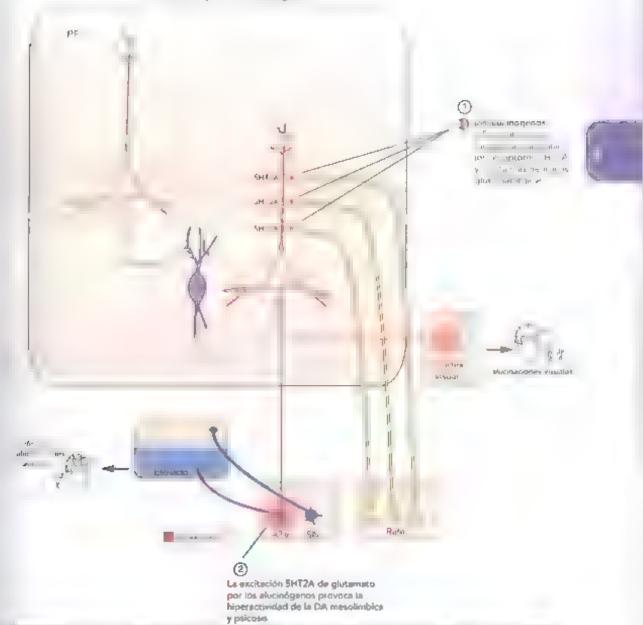


First in this in Receptores de serotomina (SNT) 2A y pacciple, estado basel, cas neutonas piramidales glutamaterquas del lorces nretrontal (CPI) se proyectar ai a exitogricaria vintra l'ATV y a lorces visuar sa souvidad dituas neutoriss activitales internatorique es se a requitaria acciliente a serial misercali se proyectar a destre el norteo de late ani lieno por internationa. ADA niver (LPF) en estado basal, cuando las teceptores escritatorios SMT ji no se estimulari y la neutotransmisión GABA de concer las neutotras glutamistés glutamist

la senstomna en la pricosis al demostrar que la PDP està telacionada con la imperfanción de la sensionina en los exceptores $\mathrm{SHT}_{1,k}$ que resulta del mal funcionamiento y la aubre regulación de los receptores $\mathrm{SHT}_{1,k}$ por el proceso de la enfermedad de Parkinson.

La psicosis en la demencia y su reinción con in hiperfunción de la serotomina en los receptores 5HT_M parece ser diferente de la que ocurre con la psicosis o PDP per alucinógenos, donde se postula una sobreestimulación de los receptores 5HT_M. En la psicosia

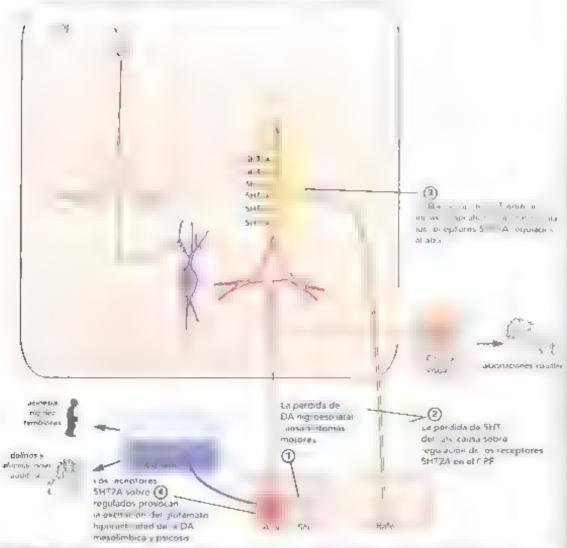
Psicosis por alucinogenos



P Receptores de serotonina (SEC) 2A y paricias, aluminógenos dos aluminógenos como el 50 la pallocibina y in miercalina tota agoneras (SEC), a Canado estos agentes estor una los terra funcion. El perior promodites y intanatórigo as del profes. El PEZ esto provoca a cumero valum de la neurona y utarrintes y la Pez esto provoca y que provoca de perior de la neurona y utarrintes y la Perior de la guarinario en el area legita interestadad de la la amendimbres dispositiones y DA. In que da inigar a delicios y aluminaciones eligibles. La liberación excesiva de glutariato en el cortar visual puede provocar alla recursor estadan.

as lement a no hay evide ion consistente nota al curre systemation de les eceptures. Il come in talli cambin, en la demonita, la acambiación de ptalias, ovillos y ellerpos de Levoliasi como el daño de jos acirdentes de ebrovaso limites, il lintetis alle qui deja l'itera de constra e a las neuronas cor juales y conocide

Psicosis en enfermedad de Parkinson

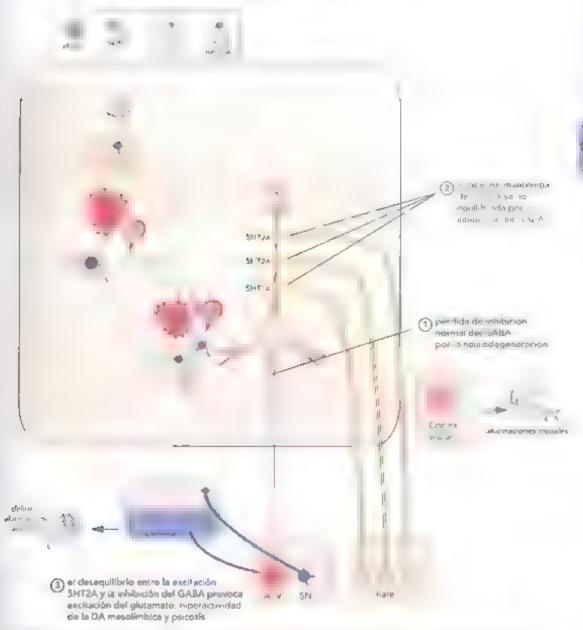


Consideration of the service of the

an initial de inhibition de la inetronas de glutaria o supervisitentes i gura 4.2%, y l'iguas 4.2%). Si no hai suficiente ash bi i i i i ABA para consumeres ar la est su acción un i al or 51 i i que rega a las recionas de giutamato supervisitentes que se provectan al centro

n tregrado A. V. mesostroado y al comercisso al esa producción aumentada concamen e caosa pricosos en esaos pacier les con deficiencia e goldo 57.0 (65) in la actual goldo se sabel que el an ajtun sino selectivo de la bit Europeaca a pricosos asociada a la demendia.

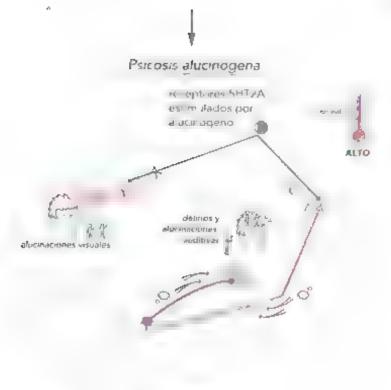
Psicosis en demencia



Receptores de secotonina (5117-2A y psicose, demencia — la acumulamen de ptaras andioedes delles tau y/o cui un mentra de controlles de contro

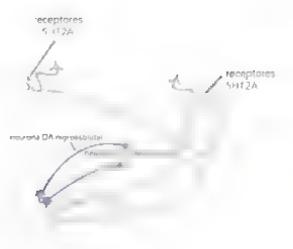


		1/1/6- 17	A 117100	
	и ,	In the		11:1
		ра п	- a	
	11.11	- d	1	
[4	d d o	print o	Til a	7
4 11	ale le	.11		
B. Jr			р	
fi .	530	P. dr	90.900	a
4.191 15.	er gr	15 of 215	er ar de c	F (-)
	40 (1)	.1711	410 02	4.1
0.0	p .	of and		
p = 5 =	a (1.3)	Street to 1	1d 4' T	
.66 .	10 s.d. 110,550	105 S. T	cold se-	d(kita)
di qu	4. Ho 5. or		4 1 H 9	we list.
• 11 ···	li .	d y	4 4	
[F] years	alala II.s	al abbigants	arti li kar	
700 0	· IHL ·	n)čiri.	THE THE O	Olivis
glus eno	ar that a	COS alto	negentir	47) 49
	101 40 4	e a He	hi sin ay	of decisions
	agen li	7[14]C	95. IJ II Jr. 26	
rei epi	175 51 T	u della c	polamba	L
glut in a	denginas er	or other	pietros al	.17
proft.	ratio d	10 0	1011	- 11
			15 de 1/16	
· Italia · ·	TO DIMENSION	A britains .	Company of	der de
lija esat dan	et alumbu	della in a	muna Pa	or July
141 aligni	11-11-1	y alu-ma-	10 100	
Here	d. Plan n	to the	at dir	11 11 4
Miscogligat	re le prove	ca lighting	MUDING STALES	يم العربي



sebriación acr

ıı



Psicosis en la enfermedad de Parlunson

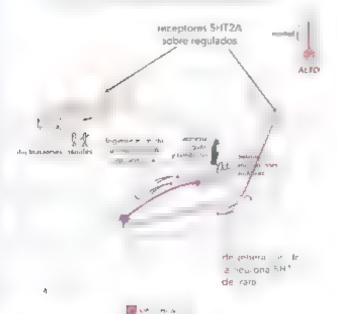
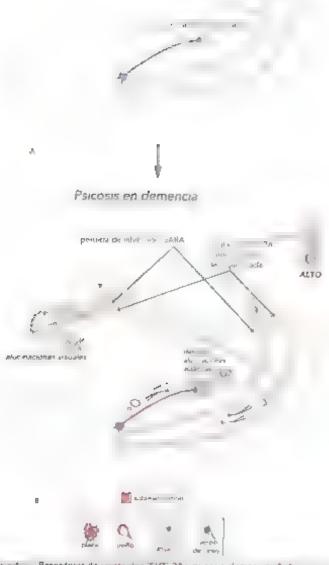


Figure Receptores de seratogina (SHT) 2A y psicous, purosis en la onfermadad de Parluncos. A. Aqui si muestra una via ghot in. Turbono in any ofability on property or all one of turbon conference all not area in proper all contents ATV in a broke glutan ma de nos primas in litrecta en el cóste a vergal la actividad de amba suas esta regularia po locuronas secolarians gidas. werter desdirei numen der ulitias como poli interneuronas GABA en el lortex prefrontar En ul nea dir sone la estimulación que e incree epidees 5H - to data. See as neuronas da glutamaro se el autoración a existra a lor linh a fe disideep lins a un pla liquiente, el efecto unio un por anno la artear di la unafolio a municipo por invatenquas. Bil a purcha a de uthin. HPGG. fugantine giussin giocettiurale: provoca los sintoines inotales de alentermedad de Palkinhan i omo ai ne i il igida, y ca enfermedad de Palikinson tembién provona la pelidida de neuronas serotonineigo as que se proventar l'acide el lafe hasta el monta, y cudex visua. Esto conduce a la regulación de los rellegicios. SET llon as neuronas os amataise y unimater y a de 4 190 J. Die wants one system. To be many up to the set manufaction may be useful about a better tribing or on explorers in the wants Dings e plulamato eu el ATV provoca, a riperacividad de la vialme el imbies de la departina TA lo que la ligar a deliriar y alucina innos auditivas, ca liberación ercesiva de glutamato en el cortex visual puede provocar alucinaciones visuales.



For the second s

Presumedo de esto se debe a sa disminución de a con normal de 5HT, sobre las neuronas de garramito supervivientes que han percado so minheson GABA por la neurodegeneración. Esto podría recondidar so producción de las neuronas de glutamato tuperviver les, de modo que el antagonismo de la 5HT, y su estamadación neuronal compense la pérdida de minución GABA. El tratamiento con amagianistas de la 5HT, de la paccosa se discutará con más detalle en el Capítulo 3 y en el Capítulo 12 sobre el tratamiento de los nincianas conductuales de la demencia.

inneutacion de la Inpotesis de la psicosis per la hiperfuncion serotomnétigica en les receptores SHT, con la hipótesis departimengica de la psicosis

deponducição de la hipotética estumistación excesiva o desequidhrada de los SHT_{es} on las neuronas paramidales glutamatergicas? La respoesta es que, en teoria, conduce a la mama hipotectividad dopartimergica ya comentada enteriormente para lo hipótesis dupantimérgica de la psicons y para la hipótesis de la hipóteción del NMDA de la psicosis (Figuras 4-52 hasta la 4-55).

Es decir cuando as neuronas de glutamato que mervan directomente las acuronas dopaminérgicas del ATV pierden su entrada de seminamo debido o la neurodegeneración de las neuronas semioninergicas en la enfermedad de Parkusson, o su unhibición GABA por una neurodegeneración de cualquier origen, se vuelven hiperactivas y estimulan en esceso la liberación de dupamina desde las proyecciones mesoestriatales de esas neuronas dopaminergicas (Figuras 4-52 a 4-55), tal como ocurre en la esquitofrenta.

Re y conclusiones sobre la dopamina, NMDA
y 1 answesión de serotopina en la piscosia
En resumen, hay tres vias interconectadas teóricamente
telecionadas con las africinaciones y los delicios:

- Hiperactividad de la dopamina en los receptores D, en la via menolimbica/mesostriatal, que se extrende desde el eje integrado ATY/mesostriado hasta el estriado ventral
- (2) Ripoactividad de los receptores NMDA en las a terneuronas con perdida de inhibitión GABAérgica en el cortex prefrontal.
- (3) Hiperactividad/desequilibrio de la serotonina en los receptores 5HT_{ax} en las neuronas de giutamata en el cortex cerebral.

Las ters redes penronales y los neurotranamisores están vio, ulados entre si y tanto (as acciones de los receptores 5HT_{2x} como NMDA pueden provocar hipotéticamente una li peractividad de la vio doparta trérgica mesolimbica descendente. La intervención en cualquier nodo de este circuito

GIM-setural de procests podria resultar teòricamente tempentica para la psacosts de la disples origenes

LA ESQUIZOFRENIA COMO EL TRASTORNO PSICÓTICO PROTOTIPICO

La esquizofrema puede considerarse el trasiornopsicático prototigico, ya que es el más común y másconocido y manthesta los síntomas psicóticos clássicos. La esquizofrenta afecta a alrededor del 1% de la población en todo el mundo y es una de las emermenades más devastadoras. Su aparición en la adolescencia y en los primeros años de la edad adulta comeide con las años de la vida que deberian ser los mas dipármicos y formativos. No obstante, esta enfermedad frene un curso crónico, conuna marcada discapocidad funcional de por vida, una disminución de la esperanza de vida de 25 a 30 años, y una alarmante tasa de mortalidad que es de tres a custro. veces mayor que la de la población general. Para colmo de mates, el 5% de los pacientes con esquizofrenta ternonacometiendo suicidio. Aunque los tratamientos descritos en este libro niejoran los síntomas, en la mayoría de los casos no devuelven la funciona, dad, na reducennecesariamente de forma adecuada la angustia que los pacientes y sus familias sienten por los estragos de esta enfermedad

La esquizofrenia, por definición, es una perturbación que debe durar ó meses o más, incluyendo al menos un mes de sintomas positivos (es decir, delirios, alucinaciones, había desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico) o sistemas negativos

Los sintomas positivos se enumeran en la Tabla 4-3 y se muestran en la Figura 4-56. Estos sintomos de la esquizofrenia a menudo se ven enfatizados ya que pueden ser dramáticos, pueden estallar repentinamente cuando un paciente se descompensa en un episodio psicótico (a menudo Bamado "brute" psicótico, como en la ruptura de la realidad), y son tos statomos que se tratan más eficazmente con medicamentos. Los delirsos son un tipo de aintoma positivo, y auelen implicar una interpretación errónea de las percepciones o experiencias El contenido más común de un del río en la esquizofrensa es persecutorio, pero puede incluir una variedad de offins ternas in vindo in referencia, es decar pensar erróncomente que algo se refiere a uno masmo), somático, religioso o grandioso. Las atacinaciones son también un tipo de sintoma positivo (Tabja 4-3) y pueden producirse en cualquier modaudad sensocial (and dva, visual, offativa, gustativa y táctil) pero las alucinaciones and tivas son, con mucho, las más commues y características de la esquizofrenia. Los sintomas positivos contra reti po dia excesa, lea deleticos poro a os y además de los detatios y his alucinaciones pueden. incluir distorsiones o exageraciones del lenguale y de la

convenzación (desorgan zación del discurso) assicomo del comportamiento (es remadamente destrigamizado, cambinico o aglicado). Los sontamas postavos son bien conocidos porque restacan dramuticos, suelen ser el asotivo para aevar a un paciente a atención médica prinfesional y tombién dim lugar a intervenciones legales; además, son el objetivo principal de los tratamientos farmaçologicos para esquizofrenia.

Los sintomas negativos se enumeran en na Tablas 4-4 y 4-5 y se amestran en la Eigura 4-56. Clásicamente, se distinguen cisco tipos de sistomas negativos, y todos comenzan con la leiva "A" (Tabla 4-5):

- Alogas: disfunción de la comunicación: restricción en la fluidez y geoductivadad del pensamicato y del discurso.
- Afecto aplanado o emborada: restricción en el rango e intensidad de la expresión emocionaj.
- Austamiento sociali réducción del impulso social e interactivo.
- Anhedoniur reducción de la copacidad para experimentar placer.
- Abalia: reducción del deseu, motivación o persistencia, restricciones en la iniciación de conductas orientadas a un objetivo.

Los sintomas segativas en la esquadrenia, como la existencia de afecto aplanado, de retraimiento afectivo, una polive capacidad de empatía, actuad passva, tendencia al assumiento social, dificultades en el pensamiento abstracto, pensamiento esterentipado y carepcia de espontaneidad, son considerados habitualmente como una limitación de funciones normales y suelen estar asociados a hospitatizaciones prolongadas y pobre funcionamiento social. Como se

2-44 € 3 Sintomas positivos de la psicials y la esquizofrenig

or made

A of hardines

Distorajones o exagerar ignes en el fixiguaje y la

Discurso desorganizado

Conducta desorganizado

Conducta cataronica

Apitación

Table 4-4 Sintomas gegativos de la esquizofrenia

Alredo apianado

Retraimiento afectivo

Distributed para las relaciones

Payindad

Retrainmento social apatico

Officulted para at pensamiento abstracto.

Falta de espontaneidad

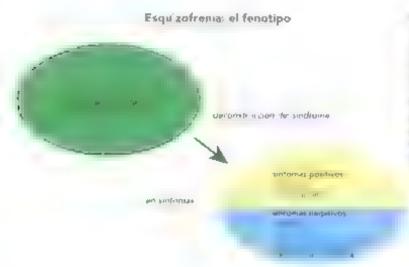
Pensamiento estereotigado

Alogia, restricciones en la fluidez y productividad del pensamiento y discurso

Abulia restricciones en la iniciación de la conducta dirigida a un objetivo

Anhedonia falta de placor

Deterioto de la aterición



Suummas pesitivos y negativos de la esquizióficida. E) indiame de la esquiablienia consiste en una melicia de lisionias que first stationer for all waters on the cabe attends and interface was a two specials. Simolinas policios come los deliasymmetricine, que reflesas en de lar sillo de los paternos de sabres a y que por den llegat a da Sas disamate in militaria. 64: lugar a una pertir to de canto in a realized los simomes negations. re rejon una perdida do funciones are a minutes buy include compute to diddle de nimes en as lusas o a incapacidad. de cape imental placer

Talua 4 5 ¿Que son los sintomas negativos?

Contract of the Contract of th		7: A			
A.D		ZARTIN.			
N	Alecto aplanado	Ratigo de emociones reducido (percepción experiencia y expresión), ej, sentirse adormocido o vació recordar pocas expenencias es acriphates maias o butinas			
	Aistamiento social	Distribución del impulso social y de las interacciones, ej poco interes sexual pocos amagos, poco interés en pasar tiempo to pasar poco fueropo i con al migos.			
	44	o intereses previos paco placenteros			
de p	Abulia	Reducción de deseo motivición, persistencia, oj capacidad reducida para emprender y completar las tircas diamas, puede a acompaniada do mala higiene personal			

to provide sea high partie of the cost me. Spring. ent in identificación de ser la respectación de lanque de la cochiencema la santomas the second of the second secon too act is seen nearness or just by the our make tenta il insisi que so tra ali en el Capiti y el Alique many and a day to make para as need to dea Ballion Confer on los cognitivos en estudios num en la lactica e injea più de seg masdentificar y monitoritar los síntomas negativos appearance of object whom he was and progression semples it garant skill has solor sogal vos socialo son parte de sigil a me de la and thinber purdents and for oros oros. que - mais on simemas subs ideotinade que re-

the life is the action to be a processing appropriate parameters at a process of the actions of the action of the

NA 4 Sera

Au 16 de no se econade ormale ente como parte de los concrus e aguas non de la expertor e la la errosos estad as subca egoriza los sintor as la la emermedad.

Sintomas negativos principales identificados exclusivamente mediante observación



Discurso reducide if the activation of the light contents and the activation of the



Figure 4.57 Sintomas necutivi a identificados per la carteste de Angular de Antificados de la esquizofrenia itales como un discorrer redundo appreto descurdado y la excación de comunicación de porcera despesado de comunicación de poceración de poceración



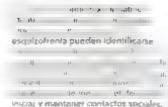
Contacts ocular Resitado: El parcente la amente busca al contación de la langua so el engres marba

Sintomas negativos ciave identificados a partir de cilestionar o



Respuesta amotional reducida: El paciente exhibe pocas emociones.





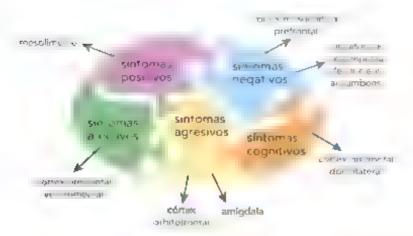


Boducción en el Interés: Reducción en el interés por eficienes; pocoo nada estimula el interés del paciente, proyectos vitirles limitados a mangan shed pairs consequition.



Impulso social reducido: El paciente dene un deseo para iniciar contactos sociales raducido y tiene pocos o ningun amigo. a rejaciones descaraes".

Correspondencia de cada sintoma con circuitos cerebrales con un posible mal funcionamiento



14 (14) 234 1014 101 to: Anklore deformate is its danger - maps sangther de la el activitation de la conse labor egal indo- ce cini a Manual and purate the price. und de essor l'appos lichtenations ечала еги колао эт едионы committee expectifica-

en cinco dimensiones, no solo sintomas positivos y negativos, sino adernia sintomas cognitivos, sintomas agretivos y pantomas afectivos (Figura 4 59). Esta es quiză una manera más complicada y sofisticada de defizir los santomas de la esquizofrenia.

Los sintomas cognitivos de la esquizofrenia incluyen la limitación de la atención y el procesamiento de la información, que se manificatan como dificultades con la fluidez verbai (es decir, la capacidad de producir un discurso espontáneo), problemas con el aprendizaje en serie (de um lista de elementos o uma secuencia de eventos), y la Simitación de la vigilancia para el funcionamiento ejecutivo (es decir, problemas con el maistenimiento y is focalización de la atención, la concentración, la priorización, y la

modulación del comportamiento en función de las pautas. sociales). Los sintomas cognitivos importantes de lo esquizofrenta se enumeran en la Tabla 4-6. Los sintomas cognitivos corasenzan antes del mácio de la primera. enfermedad psicótica y se manifestan como puramaciones de Climferiores a las esperadas. El Cliy la cognición emper rais du an ejel prodronio antes de la aparición de la psicosis compieta. Illingo emprovan progressi amente a la acignited curso de la esquizofrenia cos x comas o ignitivos de al squia-direma he he luyet i is may us sentennas pue sé observan comunimente en la demencia, como los trastoritos de la memoria a corto plazo; en cambio, los sintornas cognitivos de la esquizofrenta enfatizan la "disfunción ejecutiva" que ascluye problemas para representar y

12/41

1]66

Table 1.1 Sintomus cognitivos de la esquizofrenia

rith abod e. la representación y mantenimiento de placeman

dien la distribución de los recursos de la

es para mantener la atencion

Dificultad en la evaluación de funciones

Dibiblicat en la monitoritación del rendimiento

faficultad en la asignación de prioridades

Dificultad en la modulación del comportamiento en tunción do las normas sociales.

Problemas para el aptendizaje de senes.

Code it de lluidez ve bat

Dificultad en la resolución de problemas

mantener objetivos, la asignación de recursos atencionales, la evaluación y el control del rendimiento, y utilizar estas apa glades para resolver problemas.

lass the tayou is associant constructions a call esquizafrenia, pero esto no significa necesariamente que cumptan todos los criterios diagnósticos de una aesiedad e Inistamo que tivo comorbidos. No obstante, el bargor el immor ansieso, la cuipa, la tensión, la émitabilidad y la preocupación acompañan cup frecuencia. a la esquivolrenta. Estos diversos sintomas aou también curaciensticas destacadas del trastorno depresivo mayor, numerosas trastornos de ansiedad, depressón, trastornobipolar trantorno esquizoafectivo, demencias orgánicas, trastorous psicobcos infantiles, y casos resistentes al tratamiento de la depresión, el trastorno bipolar y esquizofrenia, entre muchos otros. Los aíntomas afectivos de la esquizofrenta, en particular los sintocaso de depresión. anhedoma, falta de motivación y falta de placer, también pueden ser bastante diffciles de distinguer de los sintomos negativos de la esquizofrenta y de un tessiorno comórbido. det humor o de la ansiedad.

Slempre que se detecten, los sintomas afectivos debenter tratados. En el caso de la esquizofrensa, cuando has tentomas afectivos no mejoran la suficiente con rosfirmacos tradicionales para los sintomas positivos de la pricons, se puede considerar la posibilidad de añactir fármacos para tratar la ansiedad y/o la depresión (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de scrotonina, ISRS), no sólo para aliviar los sintomas afecti vos actuales, sino también para preventr el micidio, que, por desgracia, es muy común en los pactentes conesquetofrenia. No existe un tratamiento farmacológico para la esquizofrenta en si; solo para los sintomas de la enfermedad. Por lo tanto, siempre que seu posible,

sé debe considerar tratar los sintomas afectivos de la esquizofrensa meliuso si no alcanzan cos criterios. completos de un trastorno un trastorno comorbido del humor o de la ansiedad. Aunque los a ntomas afectivos en un paciente con esquizufrenia pueden responder may bien a los tratamientos farmacológicos para la depresión. o la anaiedad, estos mismos tratamientos no con muy cheaces, por no decir nada eficaces, para los verdaderos sintomas negativos

Los sintomas agresovas, como la hostilidad, agresivadas, y abuso físico, violencia manificsta, comportamientos verbales abusavos, conductas de exteriorización sexual. conductas autolesivas, ancluido el sujeidio, la pirochania y los daños a la propiedad ajena, son todos síntemas que pueden ocureir en la esquivofrenia. La agresión se diferencia de la agazación en que la agresión tiende a referirse a un daño intencional, mientras que la agitación es un estado más mespecífico y a menudo no dirigido de actividad psecomotriz o verbal intensificada, acompañada de un estado desagradable de tensión e um tabilidad. En la esquizofrenia, ambos pueden aparecer junto a los aintomas positivos, sobre todo cuando los sintomas posalivos están fuera de control, y tanto la agriación. como la agresavidad suelen mejoran cuando los sintomas positivos se reducen con los fármacos que tratan la

Tanto ja agitación como lo agresividad tambienpueden ocurrir en pacientes con demencia, pero deben distinguirse de los síntomas positivos de psicosis, va que les nuevos tratamientos para la agitación en tademencia que difieren de los tratamientos para la psicosta en la démencia están evolucionando y a su vez, estostambién daberen de los tratamientos para la parcosis en la esquizofrenia. El tratamiento de la agrisción y la agresividad se presenta cun más detalle en el Capítulo-5 sobre tratamientos para la psicosis y en el Capitulo 12. sobre tratamientos para los síntomas conductuales de la demencia. Los sintomas agresivos también pueden darseen otros muchos trastornos que presentan problemas. co el contror le pos per trasforma. hipolor, la psicosis en la infuncia, el trastorno injute de la personalidad, el trastorno antisociol, el abuso de drogas, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos de conducta en los niños y muchos otros.

En el caso de la esquitofrenta, el tema de la violencia un tipo de agresivatad- es controvertido. El exterentido de los pacientes con esquizofrenia como autores violentos de broteos indiscriminados es una desafortunada exageración que contribuye al estigma de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes con esquixofrenta no son violentas, y los pacientes son más propensos a ser víctimas de la violencia. que a ser que ser autores de esta. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los pacientes con esquizofrentacometen actos de violencia con más frecuencia que la población general, aunque el aumento de la tasa es no esimportante, y la violencia suele estar vinculada a la falta de tratamiento formacologico adecuaslo, ast conto al abuso de la medicación o sustancias concomita des

No es sorprendente que los pacientes conesquizofrenin que cometen actos de violencia term penimplicados en el sistema de justicia penal. Esto puede ser un lamentable reflejo de la falta de tratamiento ambulatorio adecuado, así como de la falta de cumas paracrisis y hospitalización a corto plazo en la comunidad para tratar a los pacientes con esquizofrenta. Es un hecho sorprendente que en los Estados Unidos se haya "crtppinalizado" enfermedades mentales graves como la esquiziofrenia, poesto que las mayores "instituciones. de salud mental" son ahora cárceles y prisiones. Por ejemplo, las forres genietas de la priston del condado. de Los Angeles, la prisión neoyorquina de Rikers Island. y in presión del condado de Cook en Chicago son las instalaciones de salud mental más grandes del país. Hasta una cuarta parte de los 2 millones de reclusos de las carceles y prisiones de todo el país padecenenfermedades mentales graves. Aunque los pacientes con esquizafrema reciben tratamiento en estos centros, el tratamiento en los entoenos penitenciarios no alcanzaun minimo estándar y el propto entorno entrecciona. es inherentemente antiterapératico. Además, cuando son liberados, los pacientes a menudo no tomas la medicación, se quedan sis hogar y finalmente y acabon. stendo detenidos de nuevo por otro delito violento. En California, el número de pacientes con enfermedades mentales graves que son arrestados por un delito grave y son declarados incompetentes para ser jurgados a causade su enfermedad y que han tenido 15 o mas detenciones. previas ha ido aumentando, la mitad de elfos no hantenido acceso a servicios de salud mental reemboisables. (neluida la medicación, en los seis meses auteriores a sudetençión, y ja mitad se encuentran en situación de "sin teche" Afertanadamente, los innovadores programas de tratamiento modelados en un entoso programa en Miami, Florida, buscan descriminalizar el tratamiento de la esquizofrenia mediante programas de derivación que envian a los pacientes a un tratamiento con alojamiento en lugar de entrar en los centros penitenciarios.

Sin embargo, una vez enviados a la cárcel, a la pristório a los bospitales forenses estatales, los pacientes con esquixofrenia pueden experimentar y causar violencia. Esto se debe, en parte, a que las itualitaciones suponen entornos violentos y en parte, a) becho de que las personas con enfermedades mentales graves que se encuentran en instriuciones son las pequeño subgrupo del conjunto de pacientes, especificantente los más propensos a cometer actos violentos. Si la exquixofrenta representa aproximadantente el 1% de la población, se estima que hay ques 400.000 pocientes con esta enfermedad en el Estado de California, cuya población es de unos 40 millones.

Considerando que hay unos 200 000 milividuos encarcelados en Cajitorna y quizas el 25% de ellos (apencamanamente 40.000) menen una enfermediad mental garre enfermediad que requiere tratamiento con medicamentos para la psacosis, quitas el 10% de todas los pacientes cun esquisofrensa en Californa estarían en printos (probablemente los mas propensos a participar en violencia cuando no están medicados y/o cuando abusan de las drogas)

Una subpoblación ann más pequeña de pacientes conesquizofrezia son los que cometen un delito violento y son clasificados como incumpetentes para ser jurgados o dementes, estes son enviscos a uno de los carco hospitales. forenses del estado en California. Esta población supone sólo anos pocos miles de pacientes, o guizás sólo el 1% de todos jos pacientes con esquiantrenta en California. Desafortunadamente, ellos son el subcomunito más violento de los pacientes con esquizofrenia: no es sorprendente, ya que fue un delito violento jo que los lievo al hospital forense. del estado en primer lugar. Los estudios muestran que la violencia en este entorno se asocia con el mesgo 🔠 lo que ingiere que es el proceso de criminalización derivado. de vivir en un entorno massacional, y no los síntomas positivos de la pricosis, lo que está detrás de gran parte de esta violencia. Una vez en los hospitales forenses estatales, suelen seguir currettendo actos violentos incluso cuando. son tratados y medicados. Pero no todos los pacientes con

some til som til se by delte forske ander fiste som State Africa. son violentos, sóto un tercio de eños llega a contetet un actoviolento durante la hospitalización, normalissente un único acto en los primeros 120 días. En realidad, alrededor del 3% de jos pacientes forenses estabales "unos poces cientos como máximo o menos de , por cada 100.000 pacientes. an Cabiornia) cometen alrededor del #CPs de la violencia dentro del hospital foresse estatale aproximadamente la mitad contra el personal y la otra mitad contra otros pacientes. Por lo tanto, es sólo una pequeña fracción de pacientes con esquizofrenta los que cometen. muchos actos de violencia, y el número de pacientes conviolencia es frecuentemente exagerado por los medios de comunicación. En estalquier caso, trabajar en un hospital. forense estatal puede ser muy peligroso, al umas que vivir como parciente en estos enfornos. El tratazniento de la violencia en pacientes con esquaufrenta puede ser muy importante en los hospitales forenses estatales, las circeles y prisiones, así como la prevención de la violencia en estos pacientes cuando salen de estos entornos.

En lugar de agrupar todas las formas de viotencia, los expertos dividen la violencia en pacientes institucionalizados con esquizofrenia en tres tipos.

publica de en ma especial figura con la violencia positivos de psicosis, que tipicamente alucinaciones y/o delicios, en en regulad el tipo de violencia menos común en los entornos tasi tucionales, a pesar de que estos pacientes ticnen una enfermedad psicótica (Figura

Organizado - 29%

emportamiento planificado no asociado ripicamente a frustración o respuesta a una auxocaza inmediana

Puede no à ocompañado de excitación autonómica Plandicado con objetivos claros en mente También se dénomina agresión predatoria, Instrumental, proactivo o premeditada





(mpusiva - 54%

Se caracteriza por altos réveles de excitación autonómica

Remark and a second

of which is the holder of the property of the following section is a second of

surein ser una respues a ares el percubido acsores el campo de solo alcono de sego el control

Ares (specific violentia, May 3) menos mer tipus experentes de violento), placoto a impulsiva y organizada estropatica. La obtica se asocia con sintomia, positiyos de proceso i la suma may i projectiva e violentes estro moci i va esta a organización.

violentes palobites se asocia con sintomia positivos de percurso — a forma mas, prince de violen es en lo importos positivos de percurso — a forma mas, prince de violen es en lo importos actual a la internación de construcción de exclusivos participados positivos de la construcción de exclusivos participados positivos de la construcción de exclusivos participados par

4-60). Esto es presum biemente posque el tratamiento. en entornos institucionales suele ser eficaz para los santomas positivos. Sin embargo, el tratamiento de los sintomas positivos no elimina toda la violencia, ya que os formu más común de violencia en los entornos institucionales es en realidad la violencia impulsiva, a menudo precipitada por provocación como respuestaal estrés y asociada a emociones negativas como ja irao el mican (Figura 4-60). Por estas razones, la violencia ampulsiva también se denomina reactiva, afectiva u hastil. La tercera forma de viojencia, también más comun que la violencia psacótica, es la pricopatica uorganizada y es un comportamiento planificado que no se asocia Lpicamente con la frustración o respuesta 4 una amenaza inmediata (Figura 4-60). Si bien 🖫 Violencia psicótica y la violencia empulsiva son de "sangre caliente", con excitación emociona., la violença organizada es de "sangre fria" y no va acompañada de excitación autonómico ya que se planifica conobjetivos claros en mente (Figura 4-60). La violencia organizado es lo que se ve comunmente en pacientes con persona idades psicopáticas o antisociales y está asociado a conductas criminógenas más que

a sintomas psicóticos. Sin embargo, los pacientes psicóticos en entornos institucionnes también pueden tener fendencias psicopáticas y cometer actos de violencia organizados, lo que puede requerir formas de confinamiento más que de fármacos para su gestión. Algunos tratamientos, como la clozapissa o altas dosis de medicamentos estándar pora la esquizofrema, también pueden ser éthes para la violencia psicôtica o impulsivaen pacientes con trasformas psicólicos subyacentes, no obstante, las intervenciones conductuales pueden ser especialmente útiles para prevenir la violencia relacionada con la impulsividad asociada a jo violencio tes decir reduciendo las provocació les del el formo la Piotencia impulsiva y organizada en la esquizofrenia no esta fan care ente cacio adas con la sonicac widad de la dopamina D, como la violencia psicotica cuando los síntomas positivos de la esquizofrema están fuera de control, especialmente en la reducida población de agresores reincidentes. En hospitales forenses del estado de Caufornia, estos agresores reincidentes que pueden ser tan dificilet de gestionar tienen ona enfermedad. psicótica subyacente, muestran violencia psicótica o umpulsiva en lugar de violencia organizada, y tienen una

deborencia originairea más allà de la que le suele asnorar a la esquiziorema. La agresión y la violencia se tratars con más detane en el Capítulo 13 sobre impulsividad y compulsividad, y también se diferencian de la agitación y de los aintomas positivos o psicosis en demencia en el Capítulo 12.

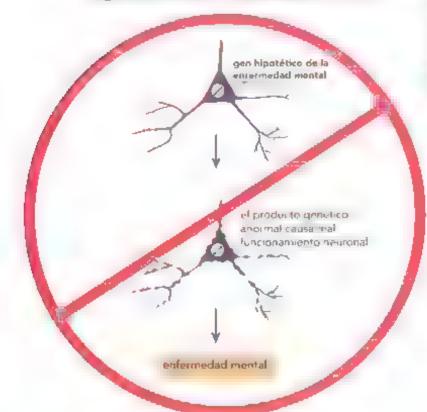
¿Cual es la cassa de la esquizofranta?

¿Qué causa la esquizofrenta na naturaleza (es decir la genetica) o la extanza (es décir, el entorno o la epigenética)? ¿La estrata la casa de l

Genetica y esquizofrenia

Las teorias modernas de las enfermedades mentales han abandonado hace tiempo la noción de que los genes individuales catisén cualquiera de las principales patologias mentaies (Figura 4-61). s.us genes 10 codifican directorigate las enternise ades internales. n los sintomas parquiátricos, comportamientos. persona idades a temperamentos. En canibio, los genescodifican directamente las proteinas y los reguladores. epigenéticos (véanse las Figuras 1/31 y 1/32). Se crecque las acciones de los genes deben "conspirar" entre si Figura 4-62, arriba a la izquierda) y entre los factores de estrés ambiental (Figura 4-62, arriba a la derecha) para producăr una enfermedad mental (Figura 4-62, abajo). Ast lus teorius actuales afirman que la herencia. de muchos genes de riesgo para una enfermedad mental prepara el terreno, pero no la causa per se-Mas oprrectamente, ha individuos heredas el riengo de padecer una enfermedac mentac pero no her la la enfermedad. El que este riesgo se convierta en un trastorno mental se supone que depende de la que ocurra en el entarao de sin adividato que tiene genes de riesgo.

Teoría dásica: los genes causan enfermedad mental



entermedad herododa Segue a recua antermetad herododa Segue a recua antermetada Segue a recua antermeta a intermetada mentermetada mentermetada intermetada una entermedada mentermetada entermetada intermetada i

Natura Nurtura atrusci ex machusino. la infancia cognición newolotocided li eventos. (par ejemplo, Biblingon . comb det vulmerabilidad vitrias cientos mortpres de genos nese otransmission eventos vitales de riesgo factores de puntuación de estrés ambiental riesgo poligénico acumulativos 0 35 101 11 4 15-11 descene wided -917 - ALGE sittle[h5l5 2437 3246 Jeografia de la Companyo de la Compa quitarna dupare a plastic hardly semi-Milla 11 market had Laurell Report trasterne aluzinaciones delicion del pensanianto

To naturally outflots on to expectations. La expectational purely set of contracts. In focusives geneticos, naturally engine except set of unital Electric ended to a focus the contract of contracts of

esquizofrenia

te real reciente sugrere que una collección de librara con el mos de genes expecidados ada por le cida actual de librara actual de librara actual de librara reciente de padecer esquizotrenia. Fabrara 71.

a de escos genes de riesgo no se conoce del librara vivis a posiblo que regimentos case del sereb como los sistemas de neurotransor sores la

smaptogenesis la neuropiamie dad el neurodesarrouxi, an que con la ella necesidad de la psacolo la volne abilidad a estres encre aras unen resulgura a 62 arriba a la aquienda. El ta forma de abit con esta completi had la significación dos nos gelles a companes que tiene la actual en adoctor en respectos cientos de genes de mesgr conocidos y carcular la que se llanta.

"puntaacion de riesgo poligenico", que muica el gradode riesgo de desorcollar esquizat enta, Incluio conesta a implificación, la contribución conocida de todos. los genes de riesgo sumados sóto conheren ana parte. dei riesgo de esquezofrenia. ¿Que comprende el ciesgo restante? En la esquizofrema, son varios factores de estrés: ambiental, concretamente, el consumo de cannabis. las experiencias emocionalmente traumaticas, como la adversidad en la premera intancia, el acoso escolar, los acontecimientos obstétricos, la privación del sueño, ser emigrante, y ouros (Figura 4-62, arriba a la derecha). Por ejemplo, la moidencia de la paicona es mayor enlas ciudades con mochos inemgrantes, en una de esas ciudades, Londres, la incidencia de la psicosis se reduce en un tercio si se excluyen los injugrantes y sus haos de la población estudiada. Otras estudios muestran que existe una alta correlación entre la frecuencia de consumo. de cannabis y la tesa de psicosis en las ciudades europeas, y que si nadie fumara cannabis de alta potencia, se evitaría el 12% de todos tos casos de psicosis de primer episodio en Europa. En ciudades concretas, la reducción estamada de tos primeros episodios de psicosia secia del 32% en Londres y del 50% en Amsterdam.

¿Cômo desemmascara el entorno la esquizofrenia en quienes tienen mesgo genético de podecerlo? La respuesta es que el entorno hipotéticamente pone una carga en los circuitos neuronales de riesgo y hace que estos circuitos funcionen mal bajo presión (Figura 4-62, abajo). Además, estos mismos facinres de estrés pueden incluso bacer que los genes normales funcionen mal y todo ello provoca una neuroplasticidad y pinaptogénesis abergantes (Figura 4-62, abajo). ¿Cómo es esto posible?

"Genes nurmates que causon enfermetades mentales? Hipoteticamente, si, cuando los estresores ambientales thigura 4-62, arriba a la derecha) hacen que varios. genes normales criticus se expresen cuando debenanestar silenciados, o se sitencien cuando debernin expresarse, en un procesu lamado epigenética. Figues 1 30) Aigunas de las mejores pruebas de que ios estretores ambientales y las genes normales la abiénparticipan con los genes anormales en sa causalidad. de la esquizofrema es que sójo la mitad de los gemelos. identicos de pacientes con esquizofrenia también benenesquizorrenta. Por la tanto, cener genes (dénticos no ess to neight pairs at so at your way and the object entra en juego la epigenética, de manera que el gemelo. ares arrest to the extra and good property and que el gemelo no afectado podria expresar, sino que también express algunos genes normales en el momento equivocado o silencia otros genes normales cuando. no corresponde: juntos, estos factores pueden causar esquizofrenia en uno de los gemelos, pero no en el otro.

En resonnen las enfermedades mentales como la esquizofrenta se piensa abora que se deben no sólo a la acción biológica de genes anormales con ADN defectisoso que causan fallos en la estructura y función de las proteiras y reguladores que codifican (Figura 4-62, acriba a la inquierda), sino que también se deben al entorno, que acta tanto sobre genes anormales como normales que producen proteinas y reguladores com un funcionamiento normal, pero que se activan o silencian en momentos inadecuados (Figura 4-62, parte superior derecha). En otras paíabras, la esquizofrenia es el resultado tonto de la paturaleza como de la crianza (Figura 4-62, aboto).

Talda 1 - Algunos de los genes candidatos a la susceptiblidad de l'esgo que persopen en funciones biológicas implicados en la exquisobrena

Conig.	- Subaripol (styres
Neunotransmisión	de glutamato y plasticidad sinàptica
J-1-4	He to the second of the gode of
187042 B	Practically a managed and population and the state of the second state of the second state of the second state of the second sec
RM	क ^क राग में भी गांग के कुत हमें
	de en marcológico en la esquizofrenia de care ente explicidado de la discologico en la esquizofrenia
Canal de calcio y	Sonalización .
CACNA L	Cina in a ma spoprijoso d _a da iga lanale ide cali i in nella rollare.
CACN82	Uno de los canales de calcio sensibles a voltajo
Neurogénesis	
SOXZ	Factor de transcripción esencial para la neurogénesis
outfle	use align in the same of address the strain team

Esquizationala "Problemas con el neurodesarrollo entre di Ber mación o ambos?"

En el caso de la esquistif wara, siempre surge i dos ruestiones prancapales.

- (1) ¿Como la confabulación de la naturaleza y la sinanza constincen a la plena aparición de esta entermedian en nocio a la adolescencia?
- (2) ¿Que tipo de procesos neurobiológicos subyacen n ente trastorno de modo que los resultados de la naturaleza y la crianza puedan parecer ligados al tesarrodo neurológico al mucto de la esquizafremo y, sin rinhargo, neurológico entitivos a lo largo de la vida?

A continuación se discrite tanto la teoria del neurodeser ollo como la neurodegenerativa de la esquizofren---

Mouradeserrollo y esquizofrenia

Los resoltados de la investigación moderna sugierer que pigo talla en la forma en que el cerebro crea, retiene, y jevita sus conexiones sinàpticas en la esquizofrenia, desde el aucimiento. Los signos reveladores ancluvenles déficits cognitives. la disminución del coeficiente intelectual. la extrañeza y carencias sociales de los pacientes aotes de la apartición manifician de brotes. psicóticos que señalan los criterios de diagnóstico completos de la esquizofrenia. Para comprender lo que paede fallar en el neurodessarollo en la esquizofrema, es importante tener primero una comprensión del neurodesarrollo norma. En la Figura 4-63 se muestra una visión general del neurodesarrono. Después de la concepción, las células madre se diferencian en neuronas anmoduras. Sólo una minorfa de las neuronas. que se formar son seleccionadas para su inclusión. en el cerebro en desarrollo. Las demás ameren de forma natural en un proceso llamado apoptosis. Signemendo un misterio por que el cerebro produce muchas más neuronas de las que necesita, y cómo decide que neuronas seleccionar para su toclusión en el cerebro en desarrollo, si bien es prohable que las anormalidades. en el proceso de selección neuronni puedan ser un factor en los trastornos del neurodesarrollo, desdeel autismo husta la discapacidad iptelectua: (antes cono, ido como retraso mental) hasta la esquizofrenia en el extremo más grave del espectro, y el TDAH (Imstorno por déficit de atención e hiperactividad) y la distrata en el extremo leve o moderado del espectro, En cualquier caso, las neuronas que son seleccionadas migran y se diferencian en distantos tipos de neuropas, tras lo cual tiene lugar la sinaptogénesis (creación de conexiones sinàpticas) (Figura 4-63). La mayor parte de la neurogénesis (es decir, el nacimiento de aucyas neuronas), la selección neuronal y la migración. neuronal ocurre autes del sacimiento, aunque se rigues formando poevas neuconas en algunas áreas del

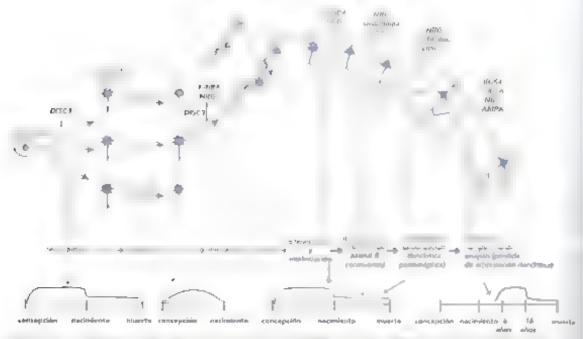
cerebro a lo largo de la vida. Empués del macorio la diferenciación y intelionación de ana neuronación de analyticamente con mitan distribute tona la vida. A lo largo de todo el proceso, no solo en la lase prenatal o en la so ancia, sino a la sirgo de la vida adulta, la interrupción de este proceso de nes rodesas tillo (lingura 4-63) puede dar lugar, hapotéticamente la diversos síntomas y enfermedades paquiatricas.

En el caso de la esquizofrenia, se sospecha que el proceso de neurodesarrono de la sinaptogénesis y de reestructuración del cerebro se ha extropendo. Las sinapsis normalmente de forman a un esti novertiganoso entre el nacimiento y los 6 mos (Figura-4-64). Aunque la reestructuración cerebral se produce a lo largo de toda la vida, es más act va durante tainfancia y la adolescencia, en un proceso conocidocomo eliminación competit va (Figuras 4-63 y 4-64). La chimangeión competitiva de las susapsis alcanza au punto algido durante la pabertad y la adolescencia, dejando normalmente que sólo entre la mitad y dos tercios de las stnapon que estaban presentes en la infancia sobrevavan. en la edad adulta (Figuras 4-63 y 4-64). Dado que la aparición de los sintomas positivos de la petonsis cios "hrotes" psicóticos) sigue este período critico del neurodesarvollo de máximo climinación competitivo y de reestructuración de las sinapsis, se sospecho de posibles anomalias en estos procesas como causa en parte de la aparación de la esquizofrenta.

Para entender cómo la eliminación competitiva abecvante podría contribuir a la aparición y el empeoramiento de la esquizofrenia, es importante considerar cómo el cerebro decide que sinapsis mantener y cuáles eliminar. Normalmente, cuando las sinapsis de glutamato están activas, sua receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) desencadenan un fenómeno eléctrico comocido como potenciación a largo plazo (LTP) (mostrado en la Figura 4-65). Con la ayuda de los productos genéticos que convergen en las sinapsis y los receptores de guarantas, los canales ránicos y los procesos de neuroplasticidad y sinaptogénesia, la

TP normalmente conduce a cambios estructurajes y funcionales de la surapsis que hacen más eficiente la neurotransmisión, lo que a veces se denomina "fortalecimiento" de las amopsis (Figura 4-65, arriba) Esto encluye cambios en la estructura sinápiaca, como un aumento del número de AMPA (cr. amino 3 hidroxi 5 metil 4-isucatio) propiónico) para el giutamato. Los receptores AMPA son importantes para mediar en la ocurotransmisión excitatoria y la despolarización en as sinapsis de giutamato. Por lo tanto, más receptores AMPA pueden sign ficar una sinapsia "reforzada" Las conexiones sinápticas que se atalizan con frecuencia desarrullan una LTP frecuente y consecuentes influencias neuroplásticas robustas, fortaleccióndolas segun el viejo dicho "los nervios que se activan unidos, permanecen

Esquema del neurodesarrollo



Esquerra dei noncodesarrollo. Ana cominente el primer el fluit tenarrollo erebian las la concepción de celetes inside se diferencia en mesa car mundo as la que con este considerando que y el actor el cominente con el que la majorisperencia. La majorisperencia del de primer especia y medica en especial y medical en majorisperencia del majorisper



Nac miento



б апов



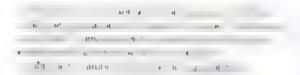
4 60 años

Figure 10 A4 Formación de sinapses por edades dos anatorioses formación mande a ser entre o anterior de sinapse de macione de y la figure de la compositiva y la economica con destro de la compositiva y la subjectiva de la plante de la compositiva y la mitad de sessigi de la sinapse presente en la minimisia que la minimi en objetivo, en el parto a la edad adoldad.

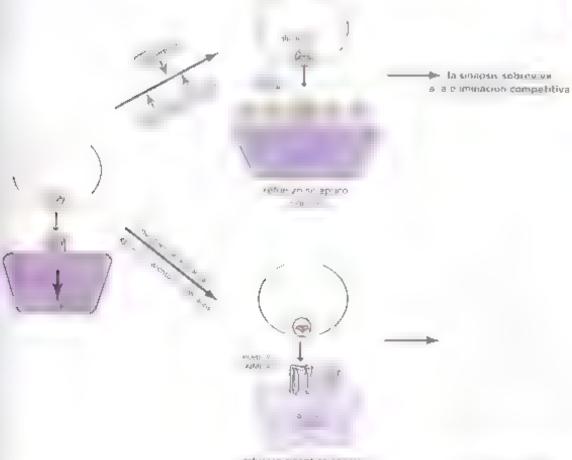
F and position of the control of the

TO TRY
STILL SECONDS

Pp			- 1	h,1	1917
ŀ	lı	4		401 (0)	PL dige
Rin	(U II	IC	74 15 -	. 54 .	
-Н.	il to	- 6		c'	* * 1
p.	19	116	2.5	pl	JU1 13



Hipotesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia: genes de susceptibilidad clave que causan sinaptogenesis anormal



refuerto snaptico agentiali y fest inter-origid

por competencia

Hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofigna a disbindina DISC i afectado en esquizofigna? Y la neuroguina pare qui en el inducció de la sinapse gli namatorir la bili i iconsianir la neuroguina por la completa de la sinapse gli namatorir la bili i iconsianir la neuroguina soluti la sinapse gli namatorir la bili i iconsiani la propriata de la completa del la completa de la co

Otro aspecio importante de la fortaleza sinsplica es que probablemente determine si una simpsis determinada es eliminada o manterrida. Especificamente, una sinapsis "fuerre" con-

isión NMPA eficiente y machos recepto es evive, moentras que una smapsis "débil". con pocos receptores AMPA podria ser objetivo de el annación (Eigura 4-65). Esto normalmente configura los circuitos del cerebro de modo que las sinapsis mas, importantes no solo son reforzadas. sina que también sobreviven el proceso continuo de relección, mantemendo las sinapsis mas eficientes y de uso mas frecuente, quentras que se elipsinan las sinapsis meńcjentes y menos utitizadas. Sjij embargo, si, ai ainapsii fundamentales no son adecuadomente. reforzadas en la esquixofrenia, esto podría dar lugar. a su elli minación de manera eraonea, causados desconecteridad que interrumpa el flujo de información. desde unos circuitos que se verian desprovistos de conexiones sinapticas alla donde la comunicación. tiene que ser eficiente (Figura 4-65). La eleminación repentina y "catastrófica" de sinapsis "débiles" perocríticas durante la adolescencia podría me, oso explicar por qué la exquizofrenta tiene su aparición en estemomento. Si los anomadas en genes que convergenen los procesos de neuroplasticidad y sinaptogenesis conducen a la falta de sinapsis críticas, estas pueden ser eliminadas por error dinante is adolescencia, conconsecuencias desastrosas, a saber, la aparición de los sintomas de la esquizofrenia. Esto podria explicar por qué la desconectividad genéticamente programada presente desde el nacimiento está enmascarada por la presencia de muchas conexiones déboles adicionales antes de la adolescencia, actuando profusamente para compensar la conectividad defectuesa, y cuando esa compensación es destruida por la normal el minación. competitiva de sinapsis en la adolescencia, surge la esquizofrenia. Así, el neurodesacrollo aberrante tanto de sinapsis que no se forman adecuadamente como de la eliminación competitiva y ercónea de sínapsia críticas durante la adoletcencia puede aportar respuestas parciales a por que la esquizofrenta tiene su micio catastrófico completo en esta etapa del neurodesarrono. y por qué la esquizofrenia tiene aspectos de un trastorno del neurodesavrollo, especialmente en el momento de la plena aparación del trastorno.

Meuradegeneración y esquizafrenta

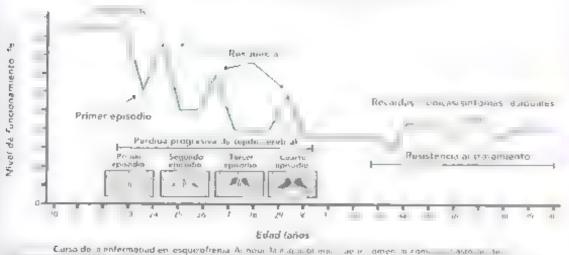
Muchos pacientes con esquizofrenia tienen un recorrida descendente progresivo, especualmente cuando los tratamientos disponibles no se nimzan de formaconsistente y hay largos períodos de psicosis sin tratar (Figura 4-66). Estas observaciones han llevado a pensorque esta enfermedad puede ser, por tanto, de naturaleza neuro degenerativa. Si bien parece que la esquizofrenia

contenzara conto co des todesar odo aberca de a medida que avanta resultaras neuronegeneraciva. En otras palabras, si la forma en que las senapsis se haceqy se revisan drama (camente darante la adolescencia) explica potencialmente como la aparición plena dela esquizofrenta puede ser conceptualizada como: neurodesarrollo, entonces la manera en que las sinapsis se bacen y se revisan de una manera mas metódica a lolargo de la vida adulta podría explicar cómo el carso a targo plazo de la esquizofrenta puede ser conceptualizado como un proceso neurodegenerativo

Como se ha dicho antes, normalmente, casi lo untadde las si rapsis del cerebro se eliminan en la adoiescença (Figura 4-64). Sin embargo, lo que a menudo no se aprecia tan claramente es que en la edad adulta, se puede perder (y recenpiazar en otro-agar) japroximadamente el 🤏 de las sinapais de nuestro córtex cada semana! Pridemos linag nar que si este proceso en la edad adulta. se prolonga darante un largo periodo de tiempo, estopodria tener consecuencias acuznulat, vas generalizadas en el desarrollo del cerebro adulto, y manifesantse como un progresivo declive clanico e incluso atrofia cerebral , Figura 4-66). Es decir, el fortalecimiento o el debilitamiento de las sinapais se produce no sólocuando éstas sinapsos se forman por primera vez, sinoque continúan a lo largo de la vida como una especie de remodelación continua en respuesta a las experiencias que tiene el midividuo y, por tanto, la frecuencia con la que la sinapsis se utiliza o se descorda. El fortalecimiento de las amapsis de glutamato es un ejemplo de ejemplo de regulación "dependiente de la actividad" o "dependiente del uso" o "dependiente de la experiencia" de 108 receptores NMDA y la funcionalidad de las sinapais de glacumato. Se podria decir, "su no serve, se tira" Enla esquizofrenia, es posible que una sinaptogénesis anormal impida que las sinopsis normales se fortalezcan incluso si el paciente està "usando" esta sinapsix. También es posible que las sinapsis "equivocadas" sean-"usadas" y se fortplezcan, mientras que las sinapsis criticas pura el plego funcionamiento no se utilizar. y, por tanto, se pierden junto con la función que esas conexiones habrían proponcionado, io que da lugar a un curso descendente progresivo. Se están acumulando practice from the first consists in hear psicosis acelera la pérdida progresiva de tendo cerebral. asociado a episodios recurrentes de brotes psicóticos (norma mente con repetidas hospi alizaciones) en la esquizofrenta (Figura 4-66).

Las anomalias en esta dinamica continua en los receptores NMDA y las simpsis de glutamato en particular pueden explicar por qué el curso de la esc. mofrema es progresivo y cambia con el tiempo en la mayoría de los pacientes; es decir de un periodo asintomático a un prodromo (quizás debido al establecimiento de sinapsis deficientes inicialmente en

Curso de la enfermedad en esquizofrenia



Carsa de a enfermettad en esquerefrenta. As neur la eliquicita que la gene que en algonomica de la eliquidad en esquerefrenta. As neur la facilitat de la eliquidad en eliquid

el cerebro joven) a una psicusis de primer brote (cuandoa remodelución sináptica se acelera drásticamente y quizás se eleminan sinapsis equivocadas) (Figura 4-66). Una indicación contundente de un curso descendente en la esquizofrenta es lo que ocurre con el trempo en la capacidad de respuesta al tratamiento y la estructura. del cerebro. En el momento de un primer brote psicosis, a menudo hay ema fuerte respuesta al tratamiento con los medicamentos para la psicosia, y el cerebro puede parecer normal (véase el cerebro del primer episodio en la Figura 4-66). Sin embargo, a medida que aumento el número de episodios psicóticos, a menudo debido a tainterrupción de la medicación, esto puede acompañarse de una dismanución de la respuesta al tratamiento de la medicación para la psicosis y la pendida progresiva. de tendo cerebral observable en las neuroimagenes estructurales (ver segundo, tercero y cuarto episodios y lus escaneres cerebrales en la Figura 4-66). Por últ mo, et paciente suele puede progresar a un estado de sintomas. negativos y cognitivos omrupresentes sin recuperación y con ema relativa resistencia al tratamiento con fármacos pare la psicosis y con signos más dramáticos de degeneración cerebra, observados con neurosmagen.

La buena noticia es que hay pruebas de que reducir el periodo de paicesta no tratada puede talentizar la progresión de la esquixofrenta, e metuso existe la esperanza de que los tratarmentos presintomáticos o prodrómicos de la esquizofrenta puedan algún dia prevenir o retrazar la aparición de la enfermedad. De becho, existe un concepto

emergente en psicolarmacologia en general por el que los tratamientos que reducen los sintamas también pueden ser mod ficadores de la enfermedad. Si los mismos agentes que tratan los síntomas de la esquizafrenia podrian también prevenir la aparición do esc. John the lagrido se agree intran a administrative de auto riesgo que son presintomáticos o se encuentran en un estado síntomas prodrómicos ieves sigue siendo una expeculación. Sin embargo, parece ya parece bastante claro que el tratamiento continuo de los pacientes con esquinofrenia una vez que se ha iniciado. es ahora el estándar de atención en el tratamiento de la esquizofrenia para maximizar las posibilidades de prevenir o ralentizar un curso de deterioro, la pérdida de tejido cerebral, la triplicación de intentos de sujeidio. y la resistencia al tratamiento con recaidas después del primer episodio.

re meneror a Pa de la esquizofrento el case para cualquier enfermedad psicólica? Afortunadamente no. Como se discut, rá brevemente en la siguiente xesción de este capítulo, aunque la esquizofrenta en la enfermedad psicótica mas camún y conocido, no es sinónimo de psicosis, sino que es sólo una de las muchas causas de psicosia y cada una de ellar tiene no propio tençio y curso de la enfermedad. La historia y el curso natural de la enfermedad en esquizofrenta no sucien ser los mismos para todas has demás enfermedades psicóticas, aunque las formas graves de psicosis bipular se agrupan a veces con las formas graves de esquizofrenta y se denominan

conjugtamente «enfermedad mental grave» "SAG en ne ne. Todas estas for any de psiconis pueden tener a a resultado funcional nelasto, incluyendo aná vida como esta lecho» inuerte prematura, e incluso el confinagricido en et autema de justicia penal. La esquixofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población, y en Estados Unidos se producen mas de 300,000 prioritoresquizofrémios agudos al año. Entre el 29% y el 50% de l los pacientes con esquizofrena intentan satorcio, y hastaun 10% acaba por consegundo, lo que contribuye a una tasa de mortandad ocho veces mayor de los pacientes con esquizofrema que la de la población general. La esperanzade vida de un paciente con esquizofrenia puede ser de 20 a. 30 años menos que la de la población general, no sólo por el suicidio, sino tambiés por enfermedades cardiovacculares. prematuras. La mortandad acelerada de enfermedades cardiovas culares prematuras en parientes con esquizofrenia está causada por factores genéticos y de estito de vida, cumo el abaquismo, la dieta poco saludable y la falta de ejercicio. que conducen a la obesidad y la diabetes, pero también damentablemente- por el tratamiento con algunos firmacos antipsicólicos que causan por al miamos un aumento de la incidencia de la obesidad y la diabetes y, por tanto, un mayor mesgo cardiaco. En Estados Unidos, más del 20% de los días de prestación de la seguridad social se destinana la atención de pacientes con esquizofrenia. Los costes directos e indirectos de la esquizofrenta siño en Estados. Unidos se estimar en decenas de miles de mojones de Jolares cada año. Muchos de estos costes en EF UL, correna cargo del sistema de lasticia pera, de listicilitates carceles, prisiones y hospitales estatales y forenses que > april man abiquitiente y maatmento alos agrantes or esc., zutren a debido a la jalta de tratamiento ambulaturio agecuado u hospitales de larga duración, como ya se ha comentado, Esto puede estar cambiando debido a los innovadores programas de derivación de pacientes externos que están empezando a enviar a los pacientes del sistema de justicia. penal a viviendas sociales y tratarmento en la comunidad, lo que es mucho menos costoso y posiblemente más humano y eficaz que alternar la falta de vivienda y de tratamiento conel encarcelamiento de puerta garatoria.

OTRAS ENFERMEDADES PSICÓTICAS

Los inistornos psicólicos tienen síniomas psicólicos como características definitorias, pero hay otros trastornos en los que los síntomas psicólicos pueden estar presentes pero no son necesacios para el diagnóstico. Los trastornos que requieren ja presencia de psicosis como característica definitoria del giagnosmo son la esquizioriente, el trastorno psicólico inducido por sustancias/medicamentos (es decir, el trastorno por austancias), trastorno esquiziofrenziorne trastorno esquizioafectivo, trastorno esquiziones trastorno delurante, trastorno psicólico breve, trastorno

The A.P. Translations are the tiple to protection as what paracher since distinctions.

Trastomos psiculicos inducidos por sustancias o regular membro

Trastorno esquizofrendorne

Lastomo esq. acalectivo

Frasiomo demante

Trastorno psicó ico breve.

Гомето русо ко сопраника

Trasfordo psicófico debido a otra condición medica.

Trastorno psicótico infantil

Tabla 4-9 Trantomos en los que la psicosis es una característica ansciada

Mano

Вергезіоп

Trastornos cognitivos

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Enfermedad de Parkioson

psicótico compartido, trastorno psicótico debido a otra condición médica, y el teastorno psicótico (Tabia 4-B). Los trastornos que pueden o ou tener síntomas psicóticos como característica asociada incluyen trastornos del humor stanto as mania bipotar como muchos ilpos de depresson).

a ceteranec so la característica de la como muchos ilpos de depresson. Le Parkinson o PDP), y varios trastornos cognétivos como la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia (Tabla 4-9).

Los sentornas de la esquigospenia no son necesariamente exclusivos de la esquiziorenta. Es importante reconocer que varias enfermedades distintas de la esquivofrenta poeden. compartir algunas de las mirmas cinco dimensiones sontomáticas descritas agus para la esquizofrenia y mostrados en la Figura 4-59. Por lo tanto, numerosos trastornos, además de la esquizofrenia, paeden tener sintomas positivos (deluijos y alucinaciones), como la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar el trastorno esquizoafectivo, la depresión psicótica, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias orgânicas, las enfermedades psicòticas de la infancia, psicosis inducidas por fármacos, y otras. Los sintemas negitivos también pueden aparecer en otros trasformos distintos de la esquizofrenia, especialmente en los trastornos del bumor y las demencias, en los que puede ser dificil distinguientre sintomas negativos como la diaminución del habla la falta de contacto visual, la disenunución de la enpacidad de respuesta emocional, la reducción del interés y la reducción del impulso social y los sintomas cognitivos y afectivos que se dan en estos otros trasformos. Ciertamente,

15

la esquivorenta no es el único trastorno con sintómias en ureos. El antento, la demencia post ictua (valcular o malto farto), la el fermedad de Alzaennes y otras muchas demencias orgánicas (demencia por cuerpos de Lewy/parkinsoniona, desnencia frontotemporal/de Pick etc.) y trastornos del humor, incluyendo depresión mayor y depresión bipolar, también puedes estar asociadas a las distintas formas de diofonción cognitiva.

Patores asociada a trasfornos del humar depresion patorica, manta pacotros

Los trastornos del humor, desde la depresión unipolar liasta el trastorno bipolar, pueden tener síntocias de asis relacionados con sus sintocias del humor. Ya hemos bablado de cómo la esquizofrenia poede tener síntocias relacionados con el humor deprimido, ansiedad, culpa, tensión, trittabilidad y preocupación. Por lo tanto, la esquizofrenia puede tener síntomas afectivos y los custornos del humor pueden tener síntomas pricóticos. La cuestión es que, siempre que se encuentren síntomas psicóticos bay que tratarlos, y ajempre que se encuentren sintomas nicotivos actuales, suro para aliviar los síntomas ofectivos actuales, suro para prevenir el sucidio, que por desgracia es comito en los pacientes con esquizofrenia.

Psicosis en la enfermedad de Parkinson

La enter nedad de Parkignon connenza, por supuesto, con prominentes sinformas motures. Se cree que los sintomas motores son causados por la deposición de cuerpos de Lewy que contienen ci-sinucleina en la substantia nigra. San embargo, la enfermedad de Parkosan evoluciona en más de la mitad de los casos, especialmente en aquellos con demencia concomitante, a una psicosia con delirios y álucinaciones, denominada psicosis de la enfermedad de Parkanian (PDP). Se han propuesto varias causas para la PDP siendo la teoría mas destacada la acumulación de cuerpos de Lewy en el cortex cerebral, así como en los cuerpos celulares de serutonina en el rafe del terebro medio (Figuras 4-52C y 4-54). La psicosis es la in the Park assumes differ an actor de nesgo. para ingresos hospitalarios, ingresos en residencias de aticianos y de moria road, con una mortalidad después de 3 años de alrededor del 40% para pacientes de Parkinson después de la aparición de la psicosis.

Le PDP no es simplemente esquizofrenta en un patrente de Parkanson. En primer lugar, las abacinaciones en la PDP tienden a ser visuales en lugar de auditivas (por éjemple, ver personas o ansmales). En segundo higar 104 delirios tienden a ser un tipo particular de creencia persecutoria (por ejemplo, la impresión de que alguien, particularmente un ser quevido, esta tratando de dañar, robar, o engañar), o de celos (por ejemplo, la impresión de que la pareja le está engañando). En tercer higar, la

envicierestico de la psicosta en trissluciona psiqualibrios.

En PLIP se concentradiza crima un desenvalibrio de la

La POP se conceptualiza como un desequalibrio de la serotomera y la doptemena con una regulación de los receptores SHT₁₆ y tra able con antagonistos de la SHT₁₆ (Figura 4-52C y Figura 4-54).

Fix osin asociada a destinativa

A medida que la población mundial envejece, y sin un objetivo identificable para modificar la enfermedad y prevenir la implacable marcha de la demencia, los

vek más atención, ya que los pricientes con demenciasobreviven más tjempo y entretanto su demencia. progresa. La agitación y la psicosis son maiornas conduct ales on to alapmente or pose apportune's de la demencia y pueden ser difficues de distinguir entre si er la demençia. Sin embargo, es importante hacertosiempre que sea posible, ya que las vias neuronales para estos comportamientos también son diferentes, al igualque sus tratamientos en evolución. La agitación en la demencia se discute en detalle en el capitulo 12 sobre la demencia. En este capitato hemos cubierto bretemente la estenses en la demencia. Aunque hemos explicado cómola psicosas se define generalmente como la presencia de delirtos y/o acucinaciones, son los delirtos los que suetenser ints comunes en muchas demencias, especialmente. la enfermedad de Alzheimer, donde la prevalencia de los delunos en un período de 5 años es superior al 50%. Sin embargo, en la demencia por cuerpos de Lewy. los pacientes suelen tener jas alucinaciones visuales y delirios característicos de la de la PDP, lo que no es sorprendente, ya que se cree que la deposición de cuerpos de Lewy en el cortex cerebral es una de las causas de la patcosis en ambas enfermedades.

Desde el punto de vista farmacológico, puede importar poco lo que causa la alteración de las vías cerebrales que provocar las summas de la psacasis. Puede importar rombis, mas el gas en el que se acterar las y as y que vías se alterar. Es decir, el que uno placa am lorde, un ovillo de fant, un pequeño accidente cerebrovascular o un cuel la le Lewy late rum pa la coneciones glamato. GABA o serotompa glatamato en el cóctez cerebral, puede no importar mientras la interrupción conducca a hiperactor que de la dopare na les sistemas de delirios y alucinaciones (Figura 4 52D y 4 55). Cuando esas mitimas conduciones patológicos ocurren en otras vías, presumblemente esos pacientes no experimentan parenta, pero si los demás sintomas de la demencia combias alteraciones de la memoria y la agitación.

Los pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer pueden tener un componente de serotonina en au piscosia, ya que la serotonina en el presubsculum del cortex cerebral se reporta es baja en pacientes con dementra psicótica en comparación con dementra no parcitica. Además, el alejo C 102 del gen del receptor SHT_{in} también puede estar asociado a la paicosis en la enfermedad de Alzheimer. Además, los pacientes de Alzheimer con psicosis tienen sign licativamente más placias y ovillos en el áren temporar presulucidar mesna y el córtes frunta, medio y niveles ciaco veces superiores de la proteina de filamentos helicológies emparejados tau anormales en las cortezas entormal y temporal. Si estas lesiones aferas la regulación de los circuitos de glutamato-GABA-serotomas dopamina, se supone que son la canas de la paconis (Figura 4, 520 y 4-55).



RESUMEN

Exercapto do ha yrope, cientado ana mere new aperoe de la psicosis y una amplia explicación de las tres principales teorias de la psicosis, a saber, tasrelacionadas con dopanidas, glutamato y serotonina. (5HT). Las principales vias de dopamina, glutamato y serotonina en el cerebro han quedado también. descritus. La subreactividad del 113 cms, mesolambico puede mediar en los sintomas positivos de la psicosisy puede estar relacionada con la hipofunción de los receptores de glacamato NMDA en las interneuronas GABA que contienen parvalbóm, so en el córtex. prefrontal y el hipocazapo en algunos trastornos psacóticos como la esquizofrenia. La infra actividad dei siste na dupa nine que i mesocortica, mede mediar en los sintomas negativos, cognitivos y atechnos de la esquizot en a vila major parcha estas relacionada con receptores NMDA con hipofunción

en diferentes interneuronas GABA. El desego librio en la neuroteanamisto de secotorion, en particular una actividad excesiva en los receptores MTL₂₆ en el cortex, pisede expincar la psicosas en la enfermedad de Parkaison. El deseguilibrio entre la serotorina y el GABA en las neuronas de giutamisto del cortex cerebral imbidio a procesos iteurodegenerativos que impiden la inhibición de GABA puede devar a una excitación excesiva de las neuronas de giutamisto por la serotorina que actúa en los receptores SHT₂₆ y que puede aliviarse con antagonestas de SHT₂₆.

La síntesta, el metabolismo, la recaptoción y una receptores de dopamina, glutamato y serotomna quedan igualmente explicados en este capitato. Los receptores D son objetivos de los fármacos que tratan la psacosis, al igual que los receptores 5HT , específicamente para la psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson y las demencias.

Los receptores de glutamato NALDA requieren una interacción no sóm con el neuroteansmisor glutamato, suo, también con los cotransmisores glicina o D-serina.

La desconectividad de las sinapsis que contienen receptores NMDA, consada por influencias genéticas y ambientalese epigenéticas es una de las principales hipólesis sobre la cuista de la esquizofrenia, incluida la hiperactividad del glutamato y la hipofunción de los receptores NMDA, así como el animento de la dopamina mesociritad. Toda una actie de genes de suscept bilidad que regulan la conectividad neuronal y la formación de sinapsis puede representar un hiputético fallo biológico central en la esquizofrenia.

orgeness of sant, set

sur sobre los receptores de dopa nota ambicos/mesostriatales provoca acciones a nei sobre los recegitores de dopa or la loi en an o impigas mesostriatalos y mesocultir nes simolinas negativos secundar os, 162 siegativos secundarios debidos a la sobre os receptores de dopamena D., -oicos 162 · eg dives les mas in schium also estuación de los receptores de dopemina D, mesocorticales 163 La actuación sobre los receptores de dopamina D, of stellby nees provided on aumento de la profacting 164 La actuación sobre los receptores de dopamina D. ni est latales causa efectos secundarios motores Parlonsonismo inducido por fármacos 166 Distonia aguda inducida por fármacos 169 Acousta 169 Sindrome neurotéptico maligno 169 Disconesia terdia 170 scos que actuar sobre los receptores de to Dinamados "ant psi oticos de primera ganeration o convencionales 179 Farmacos que actuan sobre los receptores de seroto rina ZA con o sin acción simul anea sobre los receptores de dopamina D, **Воратіла 183** Regulación de la liberación de dopamina por el receptor SHT to en tres vias e ere to 194 aros dirigidos a los receptores de serotonina 1A y dopamina D, como agonistas parciales 189 Agonismo parcial D, 189 o es que el aconsmo parcial di causa monos lectos secundarios motores que el antagonismo D,?

Vincisios entre las propiodades de unión a receptores. de los fármacos utilizados para tratar la psicosis y otras acciones terapéuticas y efectos secundarios 195 Maroa 195 Acciones antidepresivas en la depresión bipolar y unipolar 195 Acciones ansiotiticas 196 Agitación en la demencia 197 Acciones hipnóticas y sedantes 197 Acciones cardinmerabolicas 198 Propiedades fermacológicas de algunos entegonistas D2 de primera generación 201 Clorpromazina 201 Flufenauma 202 Haioperidol 202 Sulpirida 202 Amisulprida 203 Una visión general de las propiedades farmacológicas de los antagenistas individuales de 5HT_{cs}/O₂ y de tos agonistas parciales de D./SHT., Agonistas Parciales: Las Pinas, muchas Dones y una Rons, dos Pips y un Rip 204 Las Pinus 222 Muchas Donas y uno Rona 234 Dos Pips y un Rip 239 Antagonista selectivo de SHT2A 240 Los atras 240. Futuros tratamientos para la esquizofrania 241 Rolupendona (MIN-101, 241 Antagonistas D3 241 Agonistas de los receptores de aminas traxay SEP-363856 241 Agonistas colinérgicos 242 Otras ideas 242 Resumen 242

En este capítulo se analizan los farmacos que actúan sobre los receptores de doparama, los receptores de se rotomos, o ambos, para el tratamiento de la psicosis, la mana y la depresión, l'ambién se explora una miriada de treeptores de neurotransmiores adicionales que "mpucan estos agentes. Los fármacos tratados en este capítulo clásicamente se hao llamado "antipsicóticos", pero esta denominación se considera ahora anticuada y confusa ya que estos mismos agentes se ni "zan con más frecuencia para los trastornos del humos que para la psicosia, y

Agonismo parcial de SHT₁₂ 193

sin embargo no se clasifican como "antidepresivos".
Como se ha mencionado anteriormente, a lo iargo de este libro de tegio cos esforzamos por sadizar una nomenclatura moderna basada en la nesmociencia, en la que los fármacos se denomizan por su mecanismo de acción farmacológico y no por su indicación clínica. Por lo tanto, los fármacos que se acalizan en este capítulo tienen "acción antipsicótica", pero no se denominan "antipsicóticos"; también tienen "acción antidepresiva" pero no se llaman "antidepresivos". En cambio, este

capitulo revisa una de las clases de agentes psicotrópicos p e mas se prescriben en la paquiatria actual la saber, los que se diriger o los receptores de dopam un y serotomos estos comenzaron como farmacos para la psicosis, y más torde se extendieron a un uso nún más trecuer le como fármacos para la mania, depresión bipolar y depresión unipolar resistente al tratamiento. Se perfila en el horizonio de estres postraumático), ja aguación en la demencia, y más, Analizamos como las propiedades farmacológicos de estos agentes no solo forman una única gran clase de muchos agentes, sino como cada agente individual tiene propiedades de unión que hacen que cada agente sea único con respecto a los demás.

Se remite al tector a los manuales de referencia y libros de texto habituales para obtener auformación práctica sobre la prescripción, ya que este capitulo de los fármacos para la pascosis y los trantornos del humor hace himopié en los conceptos farmacológicos básicos del mecanismo

de acción y no en enestiones prácticas como a forma de prescribir estos fármacos (para esa informação vease, pos ejemplo. Psicoformacologia esencial de Stalit guia del prescriptor que acompaña a este fórm de texto.

Los conceptos farmacológicos desarrollados aqui deberion ayudar al fector a esemprender la tuast ficación de cómo otibizar cada uno de los diferentes agentes, basandose en sua interacciones con los sistemas de receptores de dopamina y seriotorina, y en segundo lugar con otros sistemas de neurotransmisores. Dichas interacciones a menudo pueden explicar tanto las acciones terapédicas como los efectos secundários de los distintos fármacos de este grupo. La compressión de las interacciones con los receptores de cada fármaco también permite diferenciar un fármaco de otro y adaptur la selección de en tratamiento fármaco de otro distintos comendos con los necesidades terapénticas y de tolerabilidad de cada paciente.

Mecanismos terapéuticos de los farmaços para la psicosis

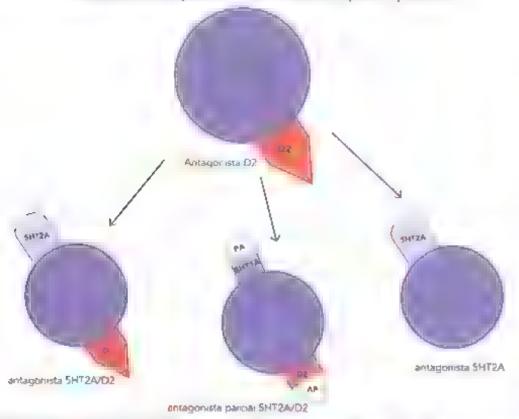


Figura 5.1. Mecanismos terapératinos de los tarmacos para pricosis. El primer mecanismo identificado para el tratamiento de la psiquista fue el a degunario. Se dupar ima 2.10. y diciante el el 3. de medicamentos disponentes inerco antagenestas D_s. En la secunidad bey mue es articulas disponentes disponentes de mueltos el antajen el entajen de secunidad de articular el esta de secunidad de s

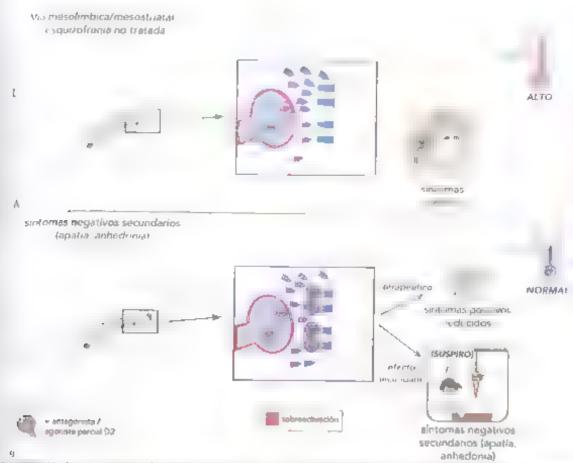


Fig. 4. Via deparamérgica mesolimbica/mosostratal y antagonistas O. A fin la esquisofressa no tratada, fa via mesolimbica/
que a statur for escurito per los via que ajentes e en jur asistivos por el existencia de laquidose en los emposos cares de de partidos en los emposos cares de laquidos en los emposos cares de laquidos en los emposos por el existencia de la entre en entre el entre estada en entre su procedimiento en estado en entre entre entre estada entre entre entre entre el tembre los surroccials pontentes. Sin entre entre la via presente entre entre

LA ACTUACIÓN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D, MESOLIMBICOS/ MESOSTRIATALES PROVOCA ACCIONES ANTIPSICÓTICAS

¿Como funcionan los fórmacos aprobados para el tratamiento de la psicosis, especialmente en la esquizofrenia? El permer tratamiento efectivo para la esquizofrenia y otros desórdenes psicóricos sargió de forma imprevista a partir de observaciones elímicas hace nãos 70 años, más que de un conocimiento científico de las bases neurobiológicas de la psicosis o del mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos efectivos. Así, los primeros fármacos antipsicóticos (aparte de

los tranquilizantes sedantes) fueron descubiertos, accidencalmente, en la década de 1950 cuando se observó la mejora de la psicosis que producia un farmaco con propiedades antihistamínicas (clorpromacina) en pacientes esquizofrenteos. La clorpromacina tiene cier amente propiedades virilhes a minicas pero se e ecto antipacótico en la esquizofrenta no depende de ellas. Una vez se comprobó que era un antipacíctico eficas, pasó a probarse en laboratorio para descubrir sa mecanismo de acción, identificado como un antagonismo del receptor de doparmina D, (Figuras 5-1 y 5-2).

Pronto en los ensayos clinacos, tanto la clorpromacina como otros ao apsicoto os demostra en provocar "acurolepsa", una emperada lemitod o ausencia de movimuentos mutores así cumo conducta undiferente en animates de laboratorio. Al descubrirse que los primeros

ssicoticos producian con mucha frequencia este efecto sobre los quistades de jaboratorio se pasó a denominarlas. anilhen "neurolepticos. En burnanos, estos antipsicólicos. nriginales producen agualmente dicha neuvolepsis, que aparece como un enfentecimiento psicoenotos. apianamiento afectivo e indiferencia, tantisén Damados. sliptoosas negativos "secundarios" porque imitan ios sintomas negativos primarios asociados con la propio enfermedou no tratado (Figures 4-56 a 4-59 y Tablos 4-4. y 4-5). Hoy sabernos que la neurotepsis y tos sintomas. negativos secundarios serian provocados al incuos en parte por et aloqueu de los receptores Di que norma, nente facilitan la motivación y recompensa (Figura 5-28) como el"presão que hay que pagar"para simultaneamente. bioquear lux receptores D, que se aupone produciran los síntomas poservos de poscosos debido a una escesivaiberación de dopamina (ver Figura 5-2A)

En los años 70 se descubrió que la clave que explicaba-era su capacidad para bioquear los receptores D. de la dopamina (Figura 5-1 y Figura 4 x5), especificamente part special part of the many of the special state mesoestriatal (Figura 5-2B; ver tambien Figura 4-15). Esta non das farmacológica ha sido conservada por muchos de los agentes más mievos, algunos de los cuales añaden un antagonismo moy potente de la serotunino ZA (SHT,,) y/o agonismo parcial 5HT , al aotagonismo D, otros sustituyen el untagonismo D, por un agonismo parcial D,, y, más rectentemente, otros que solo tienen antagonismo SHT, y abandonan por completo el antagonismo D. (Figura-5-1). Los efectos de la actuación sobre los receptores de serotonima de los ouevos agentes y del agontamo parcial. se analizan en detalle más adelante. También se explicaen las sigmentes secciones cómo la actuación sobre los receptores de serotonina y dopamana en distintos circuitos cerebrales no sólo tiene efectos terapentucos en la psicosis y otras afecciones, sino también efectos secundacios. Estos fármacos se clasifican primero en varios grupos generales y después se anauza cada uno de los fármacos.

ELA ACTUACIÓN SOBRE LOS
RECEPTORES DE DOPAMINA D,
EN LAS VÍAS MESOLIMBICAS/
MESOSTRIATALES Y
MESOCORTICALES PROVOCA
SÍNTOMAS NEGATIVOS
SECUNDARIOS

Sertomas negativos secundados debidos a la actuación sobre los receptores de doparana D₂ mesolimbicos. Se cree que los receptores D₂ de la vía mesolimbica no sobre a distribución escesiva de doparana en el cerebro (ver una liberación escesiva de doparana en el cerebro (ver

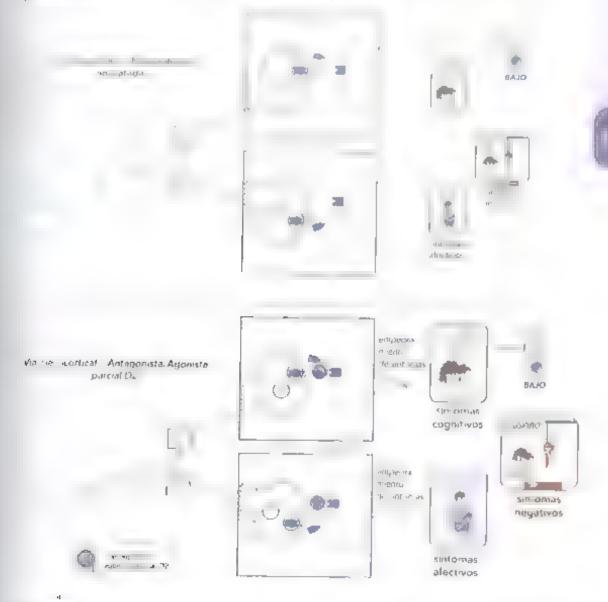
Eiguras 4-14, 4-15 y 5-2A), vino que también tienen on papel funcia sental en el autenia de motivación y tecompensa del cerebro "Figures 4-24 y 5-214. De hecho, el *inicieus accimibeus*, un objetivo principa de las neuronia dopamonergicas mesolimbicas/mesistratares en el calmada emorional vetaral, es considerado el "centro del placer" del cerebro. Podría tratase de la vía final comun de rodo refuerzo y recompensa (aunque resulte una simplificación excesiva, incluyendo no sulo las recompensas habituates (tales como el placer de una buena comida, el orgasmo, escuchar musica, sono tambien la recompensa artificial del abuso de sustancias (ver discusión sobre los farmacos de abuso en el Capitulo 13)

Si la estimulación normal del receptor D. Presolimbico. se asocia con la experiencia del placer (Figura 4-14) y lo estinyulación excesiva de los receptores D. mesolimbicos cun los sintomas positivos de la psicosis (l·igura 5-2A), el antagonismo/agunismo parcial de D. no sóro poede reducir los santomas posativos de la esquizofrenia, sano que al enismo tienipo bloquea los mecanismos de recompensa (ambos mostrados en la Figura 5-2B). Cuando esto ocurre, puede dejar a los pacientes con una sensación de apatía, anhedonia y falta de motivación interés o alegria por las interacciones sociales, un estado muy similar al de los síntomas negativos de la de la esquizofrenia. Syn embargo, estos sintomas negativos son causados por el fármaco, no por la enfermedad, por lo que se denominan síntomas negativos "secundarios" Cuando se administran bioqueadores D_e conto ya se hamencionado un estado conductua, adverso puede ser producido simuítáneamente, a veces llamado llamado "sindrame de déficit inducido por neurolépticos" porque se parece mucho o los sintomas negativos producidos por la propia esquizofrenia, y esto recuerdo a la "neurolepsis" en les animales. El casi cierre de la via dopaminésque mesor minea de la dopamina, a veces necesaria para mejorar los sintomas ponitivos de la psicosis (Figura 5-2A), puede suponer un fuerte "coste de la actividad" para es paciente al causar un empeoramiento de la anhedonia, la apatía y otros sintomas negativos (Figura 5-2B). El empeoramiento de sintomas negativos con pérdida de placer causados por el trataguento con farmacos para la procusis es una explicación parcialplausible de la alta incidencia de tabaquismo y abosode drugas en la esquizofrenja, ya que los pacientes por a min da agre a sea da - a arastr experiencias placenteras. El aplanamiento emocional y el empeoranmento de los sintomas negativos puedencontribuir a que los pacientes dejen de tomar fos bloqueadores D, que se les administran.

El tralamiento de los sintomas negativos m. h. e. la reducción del bloquendor D, a cambiar a un bloqueador D, que se tolere mejor; algunos medicamientos complementarios pueden ser útiles. en la reducción de los sintomas negativos incluidos los firmaros que tes un la depresión. Otros agentes se encuent a les diversas faites de desarrollo para los sintomas negativos e socioyen abragónistas de la SET, a an romo agonistas parantes de la dopambia à (D.), como se discule más adeiante en la sección sobre agent.

Sentemble negatives so units desired deliver 4 th diffusion solve as receptored de department of resonance and

Las sintomas negativas (Figura 5-3A) también pareden empeurar por las acciones de los untagonistas/agonistas paredicis D. en la via dojaminergica mesocortical (Figura 5-3B).



Los fármacos para la psicosis también bloquean los receptores D que estan presentes en la via dopomine) gica mesociónticas (Figura 5-3B) donde la dopamina ya es impotéticamente deficiente en la esquitofrenia (véanse las Figuras 4-17 a 4-19). Esto puede consar o empeorar no aófo los síntomas negativos de la esquitofrenia, xino también los síntomas afectivos relucionados con la acción de la dopamina en la via dopaminergica mesocioricas quindo sólo haya una baja densidad de receptores D en el córtex (Figura 5-38).

Via tuberoinfundibular - Esquizofrema no tratada

LA ACTUACION SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂ TUBEROINFUNDIBULARES PROVOCA UN AUMENTO DE LA PROLACTINA

Los receptores E, en la via dopaminérgica tuberointundibular también son bloquesdos cuendo se administran antagonistas D_a, baciendo que la concentración plasmático de la profactina aumente,



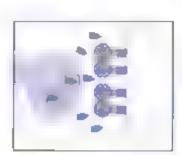




Via tuberoinfundibular Antagon sta D2









e evación de los nive es de pro actina

Figure 5.4. Via dopaminergica tuberoinfundibular y antagonistas D₃. A. La via dopaminergica tuberoinfundibuloi, que se proyecta desde el hipotalamo a la hipótala, us leos la insurir el normal es la esquizon enla no tratada. Bi los antaginosas de los receptores D₃ inducen la actividad de esta via imparitendo la unión de la disparitión de los receptores D₃ inducen la actividad de esta via imparitendo de la disparitión de la disparitión

n e se Baana hiperprulactinemia (Figura 5-4). Esto gua asos ordo o una tenomeno flurcado ginecomascia o aumente del tamado de los pechos, tanto en total condiction demontrado galactorres (secreciones muntarias) y . e e rea (esclos menstroales irregulares o falta de er.). Par anto, la hiperprolactinemia puede, sobre ante en em jeres, interferir con la fertilidad. Podría tombién hevar a una desantneradzación ónes más rapida, especialmente en mujeres postaenopámicas jur po rec hen tratamiento de sustilución es in n. Ottos posibles problemas asociados on pareies elevados de profactina pueden incluir la or sexual y el aumento de pesu, gunque es papa de la prolactina en la causa de estos problemas n esta clara.

Via nigrossimatal Esquizofrania no tratada

■ LA ACTUACIÓN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D, NIGROESTRIATALES PROVOCA EFECTOS SECUNDARIOS MOTORES

Los efectos secundarios motores son causados por los antagonistas D/agonistas parciales D/ que oloquean los receptores D/ en la vía unitora nigroestanda (Figura 5-5) mando se bíoquean los receptores D/ de forma aguda en la vía digroestriada. As resma vía que degenera en la entermedad de Parkingon , esto puede causar una condición conocida cumo gardinsonismo inducido por farmacos (PIF) porque se pasece a lo enfermedad de Park ison con temblor rigidez muscular y raientización de los movimientos (bradicinessa) o pérdida de movimiento.







Via - nene striatal - Antagonista, Agonista parc at D2

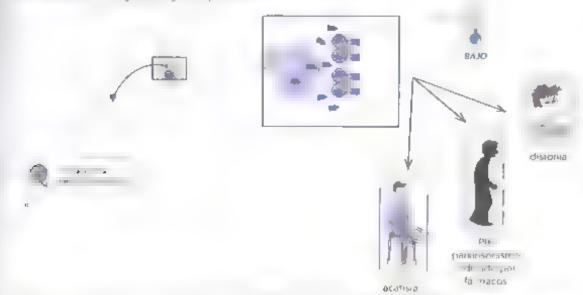


Figure 5.5. Vio depareinérgice nigroestratal y antagonistas D. A curvia deparencegron agroestratal no se vu labricamente atentaria en le organization de tratada. B. D. Pouver de les references o implicantes de la participation de la comparte autorità de movim-entos secundarios moscular, la entidación o personal de movim-entos, la altura longuigitad regima, y organizationes y contracriones resoluntarias.

(actnesin) (Figura 5-5B). A menudu, cualquier sunoma motor addrinal provocado por los bloqueadoces de los receptores Dise agrapan y se denominad colectivamente sintomas extrapicamidales (SEP), pero SEP es un término anticuado y relativamente impreciso para describir losefectos secundarios motores de los antagonistas/agonistas parciales. Una consecuencia práctica de agrupar todos los moy injectos inducados por las bioqueantes D. como SEP es que los diferentes sintujnas motores pueden tener diferentes manifestaciones clínicas y, lo que es más. importante, que diferentes mandestaciones clinicas y. lo que es más importante, tratamientos muy diferentes Términos más precisos que SEP incluyen no sólo el PIE sino también la acutista (inquietud motora) y tae Stellar distributes prescribe from the restriction and applied ambién pueden ser causadas por la acavación aguda de antagomytas/agomistas parcinies y que se se comentan mas adelante.

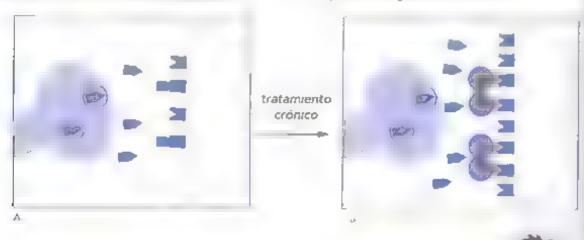
Otro (rastorno de movimiento involvintario anormal puede ser causado por el bloqueo crónico de los receptores D, en la vía dopaminérgica nigroestriata, a saber, la liscoressa un la 100 de la corper a liberere a de los otros sintomas motores causados por el bloqueo D_p estre movimientos corolugiarios son tardios y de apericion em sono, a ene un demons de meses y anis de tratamiento) (Figura 5-6). La DT aparece sólo después de on tratamiento crónico cor bloqueadores D_s y puede ser irreversible. Consiste en movimientos de de la nacios.

continuos, a menudo de la cara y la lengua, como la mas reación constante, protrusiones de la lengua, muecas laciates, pero, ambién provimientos de las extremidioles

menudo como SEP, lo que impide diferenciar una de la otra la pesar de que tienen farmacologias esencialmente opuestas y tratamientos muy diferentes, como se explica a continuación. Abora que etisten tratamientos fanto para el PIF como para la DT es más importante que nuitea hacer esta diferenciación para poder administrar el tratamiento adecuado. El alivin mautecuado de los efectos secondurios motores de los hioqueadores D les ana de tas principales razones por las que los pacientes dejan la medicación.

Parkinsonismo inducido por farmacos

El efecto secundarso más común de los firmacos dirigidos a los receptores D, para la psicosis es el parkinsonismo inducido por fármacos, explicado como la presencia de tenablores, rigidez muscular y raientización de los innvinsentos (bradicinesia) o pérdida de movimiento (acusesta). El tratamiento clásico del PIF es el uso de "anticolinérgicos" es decir, farmacos que bloquean los receptores muicarinicos collocrgicos, especialmente el receptor M postsináptico. Este enfoque aprovecha el equilibrio reciproco normal entre la dopamino y la acetilentina en el cuerpo estriado (Figura 5.7A). Las neuronas



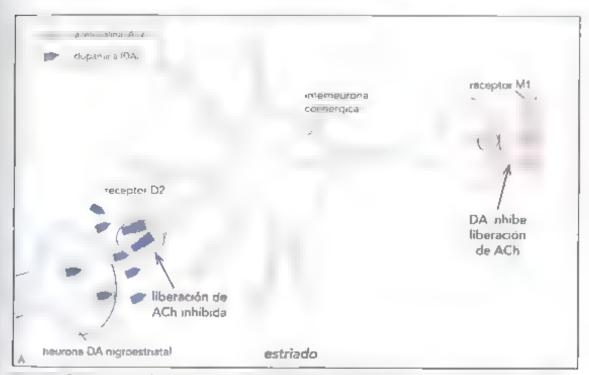
discinesia tardia

Discinesia tapdia. A La dopamina se une a los receptores Di en la via risgosestrada 1976, bioqueo crónico de los receptores. Di en la via do anono qui a nicipalita de poetre indicardo en la condición motura hipertinética concide como des rise la anno acadete cada como intentos foliales y inquales por ejempo protrusiones de la lengua muecas raciales. Plassulación, así como así como momentos rapidos y espaismódicos de las extremidades.

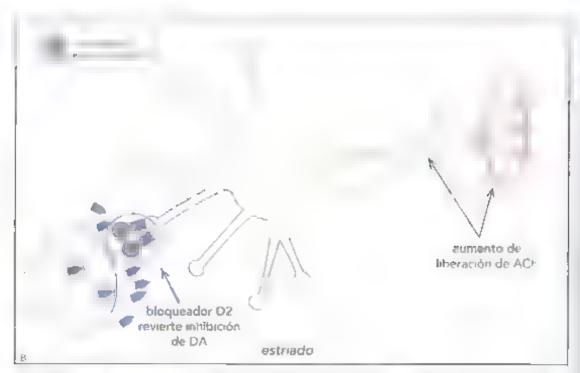
doppuntuergicas de la via motora nigroestriatas lucen coneximes postsinapticas en interneuroniscoll te greas (Figura 5.7A). La dopantina que actúa en los receptores D. normalmente inhibe la liberación de wente dum de las nei ronas col nergicas o grocsiciatales. costs, rapticas (Figura 5-7A). Cuando se administranbloqueadores D., la dopantina ya no puede suprimir la liberación de gorrilodina, descilibiendo asi la liberación de acetileouna de las neuronas de elegica-(vénse el aumento de la liberación de acetalculina en la Figura 5-7B). Esto, a su vez, conduce a una mayor. excitoción de los receptores colhiergicos muscarinicas nosasurapticos en las neuronas GABAergicas. In que impoteticamente conduce en parte a la inhibición de los movimientos y a los antomas del PIF (acrocsia. bradicinesia rigidez y temblores). Sin embargo, cuando el aumento de la liberación de acetilicolina se bioquea con anticolinérgicos en los receptores connérgicos zouscarrnicos, esto hipoléticamente restablece en parte el equalibrio normal entre la doparnina y la acetificalina en el estriado, y el P# se reduce (Figura 5-7C)

ampiricamente, los anticolinérgicos funcionan en la practica clínica paca reducir el PIE, especialmente la causada por algunos de un bloqueadores D, más antiguos

que carecen de acciones serutorimitigicas. Pur otra lada. hay muchos printierius potenciales en la administración. de anticolinergicos (como la benzimpina), es decirefectos secundarios perifericos, como sequedad de boca, visión borrosa, retención uringeta y estretimidento. y efectos seconduraos centrales como socinistencia, disfunción cognitiva, problemas de memorio, concen ración y ralentización rogo dva (Figuri 5-8). Para agravar la situación, muchos medicamentos para ta psicosis tienen propiedades anticolinengicas, como se verá más adelante para cada agente individual. Además, muchos pacientes toman medicamentos concombiantes. psicotròpicos y no psicotròpicos que denen propiedades anticolinergicas. Por lo tanto, el clanico debe estar atentoa la carga anticolinèrgica (ota) para cada paciente y también debe vigilar los efectos secundarios que pueden interferir con el funcionamiento cognitivo normal y llevar a ana discrimoción de la mot nosd intesanal que puede ser mortal llamada fleo poralítico. En definitiva, hoy en dia muchos pacientes con bioqueadores D, estánsobremedicados en la carga anticolmérgica total. A menudo deben buscarse alternativas a estos agentes. como el uso de un fármaco diferente para la psicosis que carezca de propredudes anticolinérgicas, o la interrupción



Relación reciproca de la doparenna y la acetificolina, ca doparenna y la acetificolina tenden una relación reciproca en la via del minercipi a nigropatidad. Les neutrosas friparenne qui an existen en por servicio de la condición de la doparenna a los receptores Di suprimis la actividad de la acetificativa no se libera ecenticolina del anón colimirgico de la derecha).



Demensos, certificativo y antagonismo O₂. Dado que la dopamina comalmente suprime la actividad de la acetificativa, la repositiva de la acetificativa. Como se muestre equi, a in la la menso de la acetificativa de la acetificativa. Como se muestre equi, a in la biancia de la acetificativa del axon ofinirgia o de la derecha aumenta. Esto se acocia con la producción de parismonismo inducido por farmecos.



Figure 6. F. Antagonismo D_e y agentes anticolinérgicos. Una compensarion de la sobreti l'infero que se produto du ando se bioqueau lo remple es Diene film per l'enos reners de l'enos reners de l'enos reners de l'enos reners de l'entre de la compensario del compensario de la compensario de la compensario del compensario de la compensario del compensario del compensario de la compensario de la compensario del compensario de la compensario de la compensario del compensario della compensario del

M1 insertado



Lifector recutification del bloques de los receptores colludigicos mancaristicos bloques de los inceptores colludigicas com a litture su a anticiparte del compositores de los inceptores colludigicas sequencia a consequencia de los inceptores colludigicas sequencias de los inceptores colludigicas con colludigicas de los inceptores de los inceptores colludigicas de los inceptores de los ince

de los medicamentos attiticalinérgicos, o el uno de amantadaria, que carece de propiedades anticolinérgicas pero puede pallar los sintomas de PIF

Distant nide riducida parto is

Orașai mente a recunición a hloqueadores D_p especiales a que no tienen propiedades serotoromérgicas ná anticulmérgicas poede causar una condición ilamada distorna a menudo irus ta primeta exposición al bloqueador D. La distoriar en un espasmo intermitente o continuo de los músculos de la sara, el cuello, el tronco, la pelvis, las extremidades o en tisse los ojos. Las distornas inducidas por fármacos purden ser aterradoras y graves; afoctunadamente, la admitistración de una invección intramuscular de un dim oj como en existica, el no minimo la acida de una invección distramuscular de un dim oj como en existica, el no minimo de significación de una invección interamuscular de un dim oj como el securido en especial de una superior de la acida del equitibro entre la dopare na significación de insistente de Figuras. Para la equipara de insistente de Figuras. Para la equipara de insistente de Figuras. Para la especia de la consistente de Figuras. Para la especia de insistente de Figuras. Para la especia de la consistente del consistente de la c

El amento comido con bloqueadores Difambién plictare de astronomentos a a ciada en ne marine dos de a disciplos a a ciada con a abben parine. Con a farona lesta requiere do tratamiento similar al utilizado para tratar la DT, ya que los amicolinergicos cara vez funcionan para esta condición y puede incluso hacer que esta forma de distouta sea peor

Acal

La acutista es un sindrome de agriación motora que se observa después del tratamiento con bioqueadores D. La acalisia tiene curacterísticas tanto subjetivas como objetivas. Subjetivamente, hay una sensación de inquietud interior, malestar mental o disforia, Objetivamente, hay movimientos inquietos, los mástipicos son los movimientos de las extremidades. inferiores, como balanceo de un pie o otro, caminar o marchar en el mismo sitto o pascarse. A veces, la acatism unducida par fármacos puede ser difficil de distinguir de la agitación y los movimientos inquietos repetitimos que son parte del trastorno psiquiátrico subvacente La acutista no se trata con especial eficacia con medicamentos anticolinérgicos, sino que a mentido se Irala más eficazmente con ixoqueadores B-adrenergicos o benzodiacepinas. Los antagonistas del receptor de serotonina SHT,, también pueden ser útiles.

Sindranse neurolóptico maligno

Una complicación ritra pero potencialmente fatai puede ocurrar con el bloqueo del receptor D_s, en la vía motora mignesta la la serie de la complicación de la complicación de la muerte. Algunos consideran que el sindrome neuroléptico maligno es la forma más extrema de PIF; otros teorizan que es trata de una complicación tóxica de los fármaços bloqueodores de D, en las membranas celulares, incluyendo los músculos Se trata de una orgencia médica que requiere la retirada del bloqueidor D_s, los agentes relajantes masculares

como el dantroleno y los agonistos de la dopare na, asi como un finilimites o medico de apoyo

John Co., by Tall and

Patelisioneral

Aproximadamente, un 5% de los pacientes que aignentratamiento con antagonistas D, con escasa o ninguna acción de receptor de serotorano desarrollan discinesia tardia cada uño (es decar, un 25% de los pacientes a joscinco años), una perspectiva no demasiado alentadora. para una enfermedad de por vida que se inicia alrededor. de los veinte años. El riesgo de desarrollo de discinesta fardia en sujetos ancianos llega a alcanzar el 25% deutro del primer año de exposición a arcagosastas D., Las estimaciones para los mievos fármacos O. para la psicusis que tienen acción sobre los receptores. serotonissèrgacos son más dificiles de obtener, ya que muchos pacientes que los toman han tomado también. tos fármacos más antiguos en el pasado. Sio enabargo, para aquellos que probablemente bayan tomado sólo ios nuevos antagomstas D,/SHT_{ex} o agonistas pascinies L _____ in insa de DT puede ser aprugamadamente la mitad de la de los de los fármacos más antiguos. Estos agentes mis nuevos pueden aliviar el PIE tambien por los ruecanismos que se discuten en detalle a continuación. Estos mecanismos son el antagonismo 51(T₂₄ y el agonismo parcial SHT, Quizas estos mecunismos por los que alivian el PIF sirvan también para reducir las posibilidades de padecer DT.

¿Quiénes de entre todos los que reciber farmacos para paleosis tendrán DT y cómo ocurre esto? Algunas pruebas sugieren que aquellos que son más vulnerables a padecer. PH con el bloqueo agudo de D, pueden ser también mass meables in a close of digital or re-D. Una teoria es que los receptores D. nigroestriatales más sensibles al bioqueo desencadenan uga forma de neuroplasticidad indeseable flamada supersensibilidad en reacción al bluqueo de los receptores D. (Figuras-S-6). Si el bloqueo de los receptores D, se suprime con la suficiente antelación, la DT puede revertime. Esta reversión se debe teóricamente a an "restablecimiento" de los receptores D, supersensibles por un retornoadecuado normal en el número o la sensibilidad de los receptores Dijen la via regrocatriatal una vez se retirael fármaco autopsicótico que había estado bloqueando estos receptores. Sin embargo tras un tratamuento prolongado, a veces los receptores D, no pueden volver a la normalidad, ni siquiera cuando se interrumpen ios farmacos que bioquean los receptores. Esto da lugar a una DT irreversible, que persiste ignto si se administranblequeadores D, como si no.

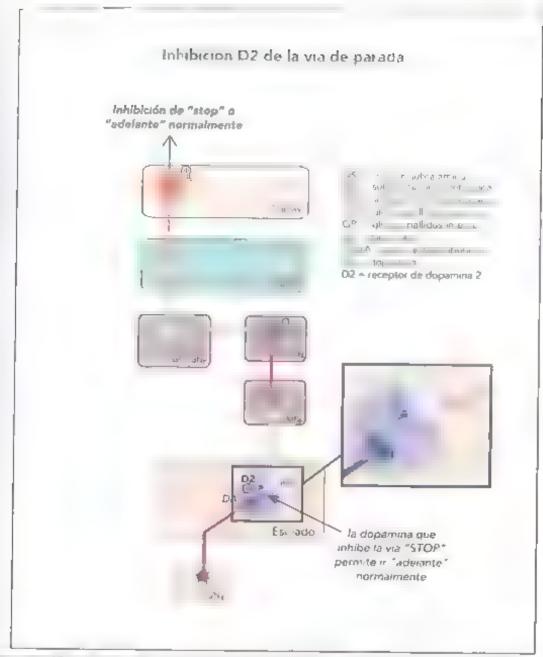
Curiosamente, los receptores D₂ en el estriado motor pareceo veaccionar de forma muy parecido tamo a la estimulación crónico con levodopa en la enfermedad de Park, paon como al bloqueo crónico por antagoustas/

agonistas parciales D. en la esquizutrenta. Es decia, la adua il stración crunica de levodopa en la enferiordad de Parkinsan pitede llevar a discrisexus inducidas por fevodopa que se parecen mucho a la DT, y pueden compartir una usiopatologio similar de plasticidad estriatal abercante y "aprendizaje" neoronal anormal Quizas la lección aqui es no jugar con el fuego de los receptores de doparo on en el estriado motor, jo pudrintista que marsos!

Una vision más detallada de los efectos de los antagonistas/agonistas parciales D, en el sistema dopaminérgico orgroestriatal se muestra en las Figuras 5-9A, 5-9B y 5-9C. Esta visión se presento en et Capitulo 4 y se ilustra en las Figuras 4-13B, 4 13C, 4 13D, 4 13E y 4-13E Algunas fibras de la via doparrimèrgica rigeoestriatal, en particular las que se proyectan medialmente al estriado asociat vo, pueden a imperactivas como parte del sistema limbico (emocional). y contribuir a (os sindomos positivos de la psicosis (véase la Figura 4-16li). Otras proyecciones dopam nérgicas ragroestriatales, en particular las que se proyectan al estriado sensoriomotos: forman parte del sistema nervioso extraplyamidally controllan los movimientos motores, estas son las neuronas depareinérgicas regréestrialales representadas en los Figuras 5-9A, 5-9B y 5-9C,

Normalmente, la doparmina actúa en los receptores D. de la via motora indirecta, que es el aubtipo de receptor presente en esta via. La llamada via mainecta en también la via de las acciones de "parada" o "atop" (Figuras 4-13F y 5-9A). Dado que los receptores D. son inhibitorios, la de no acid il conce a la le cia acid la forma elegante de la dopamina para decir "adelante" en esta vía (Figuras 4-13B y 5-9A). Asi, la dopamina en los restores D de la vía andirecta desencadena una seña, the arter to a consensus message put de la dopamina? Cuando se administran antagonistas? agonistas parcinies D. agudos, se bloques la capacidad de a sa apath or agreement top are some and inhiben la acción de la dopamina en la via del "stop". Otraforma de decir esto es que los antagunistas D, dicen "stop" er ia a god era leg ex . Sea descudis esto puede resultar en PJF , Figura 5-9B). En términos técnicos, cuando el "stop" no es inhibido por la acción. de la doparsuna en fos receptores D, en la via indirectade ultima presenta de la biograndor continues inmovimientos se "detienen" -a voces tanto que se producen los movimientos lentos y rígidos dei PIF (Figura 5 9B,

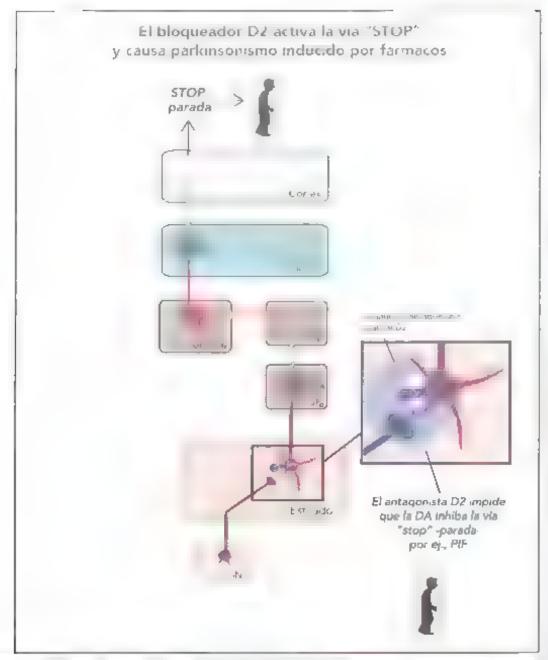
Si se permite que esta situación persista, los receptores D, en la via indirecta del estriado motor hapotéticamente reaccionan al bloqueo agudo de los receitores desarrollándose DT cuando el bloqueo de el se vacive crousse legal a R. E. mucanizar leórico para esto es una problémición de custidades excesivas de receptores D, en la vía motora indirecta (Figura S-9C). Tal vez el sistema dopaminérgico se



inhibition del receptor D_i de la vio nigroestriator La départina aborada por la via nigronstriatar se une a los receptores D_i por la via nigronstriatar se une a los receptores D_i por la via nigronstriatar se une a los receptores D_i por la via nigronstriatar se une a los receptores D_i de la via sadirecta (stop), indicandola esa federante.

com y ometa en un intente una il de superar el bloqueo nom il per la cirigla producio a l'imposicio circa Il qui a 90, è resu, ado es la sopressensi dad de la lui addrecta a la dopamina da sado cirta, de

demostrar pero lus modelos animales y la tomografia por emision de sus romes el Pres nacio es ceresquizol e la sugiere el efecto el le el bioques comico de Dien el escriado motor provoca la segunación



to ma El bioqueo del eceptor Di activa la via de parade. Se unbique la inheración de doparmica le la via nigroes, inistrativa que la parade para calledas en la completa de la propertira de la via notirecta singuidade en la completa de la vial de la vial

de los receptores D. superse colifes. y esto acuerte en diayar medical en los parten es cap. [17] Sea la que sea que este suced ettoo, conduce a los fuacion opuesta coligina 5 % y a no recien descrito para el hioqueo aguar de las reconteres l'aguna 5 %) y nocretamente colugar de no haber subcaso en habición de las senares de o stol posti special

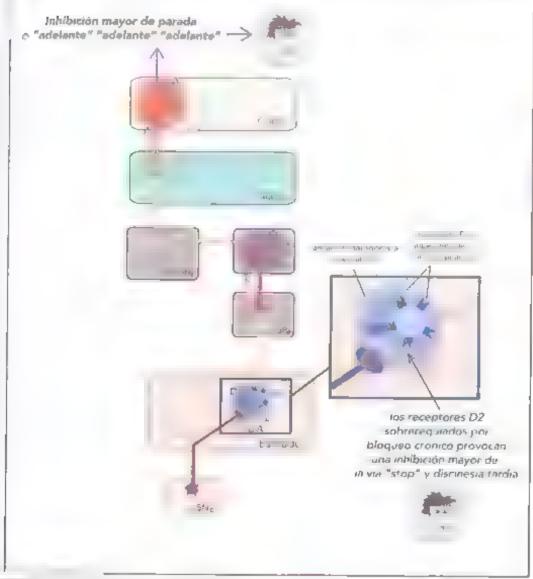
rang

hay der

del bloc

172

El bloqueo cronico de D2 provoca la regulación las endente de los reptores D2, Inhibición reforzada de la via ISTOP" y discinesia tardia



Bloqueo crónico del receptor Di, y sobrembilibación de la vio de parado. La aberración de departema ción de manigramenta a esta bloque sua que no se una a cos receptores postanapar as Di en una secrena fue Blancica que se provecia su global contidos externos. En di incontro de estas ten eptoras prende configera si requiencia a la fastimisma como a entre plumico de sugles en elles na esta del una a en formación prende abertación de la secreta de la desta como de estas de la decenida de la desta como de estas de la desta como de la della como della como

pa acta por el bloquerons ido de D. (Eggira S.98), aboralary massaca, ubdicción de las senades de parada des otra deo D. cron do Figura S.90, La situación ha pasado de movim entos e galoc y entos del PIF O gura 5.98) a mos anentos, evoluntarios (apidos e hipero, te acos de DT (l'agura > 90) ¿Cual es el mecanismo que hace que la via mdirecta pare de un exceso de "stop" a un exceso de "nochara". La respuesta puede ser una plasticidad neuronal anormal que promoca la proliferación de demasiados receptores D, y demasiados sensibles en la via indirecta (Figura 5-9C). Aliura, repenti tomente, en lagar de no haber suficiente doparama en los receptores D. (Figura 5-9B), hay demasiado doparama en demasiados receptores D (Figura 5-9C). El estriado anotor traduce esto en uga inhibición excesiva de la señal de "parada" por lo fanto, no hay sufurente stop" y "hay demasiado adelante" Por lo lanto, el trafico de impulsos reuronales que safe que escriado ya no trene un limite de velocidad forzado, y así, surgen los movimientos involuntarios de la DT

La aparición de los movimientos involuntarios anormales de la DT debe ser objeto de un seguinisento especifico, mediante un examen neurológico y una escala de vatoración como la AIMS (escala de movimientos involuntarios anormales) periodicamente. Las mejores practicas consisten en controlar los anovimientos en cuarquier persona que tome alguno de estos fármicos, aunque a menudo no se bace, y especialmente no se bace en partientes que reciben tratamiento para la depresión, por desgracia. En todo caso, los pacientes con trastornos del hamor pueden tener un mayor mesgo de DT Hay que recordar que se trata de los mismos fármacos, independientemente de en qué pocientes se utilicen.

Tratamiento

Si el cerebro ha "aprendido" litera mente a tener DT en un intento aberrante de compensar el bloqueo crònico de D, y esto ha dado lugar a una sobreestimulación indesenda de la dopamina en la vía indirecta, enjunces la DT parece ser un trastorno idealmente preparado para responder a intervenciones que reduzcan la neurotransmisión de dopamina. "Como se puede hacer esto?

Una forma es anmentar la dosia del antagonasta D pura bioqueur tos aumerosos receptores D, nuevos, regulados al alza y supersensibles. Aunque esto puede funcionar a corto plazo en algunos pacientes, se hacea expensar de efectos secundarios más anmediatos y la posibilidad de empeorar la DT en el futuro. Otra posibilidad de tratamiento es parar al antagonista D, nocivo cun la esperanza de que el sistema motor se reajuste a la normalidad por si mismo y que el trastorno. del movimiento se revierta. Muchos pacientes que no tienen un trastorno paicótico subyacente pueden toterar la interrupción de su antagonista/agonista. parcial D., pero la mayoria de los pacientes con psicosis pueden no ser capacea de tolerar la interrupción del antagonista/agonista parcial D., Además, no parece que el cerebro con DT pueda "olvidar" su aprendizaje neuroplástico oberrante muy bien, y sólo algunos pacientes -en particular los que interrumpen el bloqueo. D. poco después de la aparición de sus movimientos.

de DT probablemente distruturan de la reversión de su DT. La mayoria de los pas ientes e operamentan un empeoramiento namediato de sus movemientos cuando se elimina el bloqueo D_o, debido a las acciones completamente desbloquendos de la dopamina en ausencia de cualquier terapia antagonista D. Por lo tanto, la interrupción de los antagonistas D. no suele ser una operón en el tratanuento de la DT.

Los áltimos avances dempestran que la DT puede tratame con ex 10 inhibiendo el transportador vesicular de monoaminga tipo 2 (TVMA2). Los transportadores presagaptions de neurotrativampores liberados en la surapsis se trataron en el Capitalo 2 (véase la Table 2 3 y las Figuras 2-2A y 2-2B) Estos transportadores estan localizados en el terromol axónico. presináptico y son bien conocidos como "bombas de recaptación" a las que se dirigen muchos farmacos. para in depresión (Figuras 2 2A y 2 2B, véase lambién la discusión de los bloqueadores de la recaptación de monoammas en el Capítulo 6 sobre depresión). También existen transportadores para los neuroframanisores que están dentro de las neuconas, estos transportadores intraneuronales se encuentran en las vesiculas sinápticas y se denominan vesiculares. Se han identificado varios tipos de transportaciones vesiculares, entre aos que se encuentran diferentes tipos de transportadores para el GABA (ácido y ammobutírico), glutamato, glicina acetilcouna, monoaminas y otros (véase el capitulo 2 y las Figuras 2-2A y 2-2B). El transportador específico conocido como TVMA2 se localiza en las vestigalas. sinápticas dentro de las geuropas de dopamina, noradrenalina, serutonina e histamina. El TVMA2 actúa para a l'aveda, negrot any liso esamente misares bassa que se necesiten para su liberación durante la neurotransmistén (Figura 5-10A). E. TVMA2 puede también transportar cierças sustancias como sustratos "falsos", como la unletamina y el "extasta" (MDMA, 3,4-met rendimilmetanfetamina), y estos falsos sustratos pweden competir con el "verdadero" peucotragamisor. natural y bloquear na transporte. Esto se trata conmás detade en el Capítulo 11 sobre el tratamiento conesturnamentes para el deficit de ateución e luperactividad, y en el Capítulo 13 sobre el abuso de sustancias. Las vesículas sinápticas crean un pH bajo en sus lúmenes. (interfores) con una bomba de protones que requiere energia (Capitula 2 y Figuras 2-2A y 2-2B). El pH bajo serve a sta vez como fuerza motriz para secuestrar. neuvotransmusor en las vesiculas sinápticas.

En realidad hay dos tipos de TVMA2-TVMA3 accalizado en las vestculas sunápucas de las neuronas tanto en el sistema nerviuso periférico y centra, y TVMA2, localizado sólo en las vesiculas sinápticas de las neuronas del sistema nervioso central. Tambien se conocen dos tipos de inhábidores de la TVMA2 la rescriptita, que inhábic inteversiblemente tanto el



Transportador vestenjaj du nujujojaminas 2

VM forjamina Et schiol en armanismi artinitari insincali adoleni artinitari insincali adoleni artinitari insincali adoleni artinitari artinitar

TVMA1 como el TVMA2, y los fármacos relacionados con la tetrabenazina que infuben reversiblemente sólu el TVMA2. Por eso la reserpina, pero nu los farmacos relacionados con la tetrabenazina, se asociacon frequentes efectos secundarios periféricos, como hipotensión octostático (la reserpina se utilizaba an iguamente para la hipertensión), congestión nasa. picor y efectos secundarios gastrointestinales. Aunque h TVh(A2 transporta multiples neurotransmisores a las. vestenlas sinapticas (dopamina noradienalina, serotomina e histamina). la tetrabenazina afecta preferentemente al transporte de dopamina a dosis clinicas (Figura 5 10B., Cuando los fármacos relacionados con la tetrabenazioni bioquean el transporte de dopamina a vesículas presinápticas, la dopamina es rapidamente degradada por la monoamino oxidasa (MAO) dentro de la neurona presinalptica, lo que provoca una dismanación de la doparmina presinaptica proporcional ai grado de anhibición de TVMA2 (Figura 5-10B).

La letrabenazion en sí insenta es un profármaco finctivo convertido en cuatro dihidro metabolitos activos por la exzuna curbonil reductara, y los cuatro son finactivados por el CYP450 2D6 (Figura 5-11A). La mayor parte de la anhibición de TVMA2 por la tetrabenazion



E-gran 5: 100. Agotamento de la dopamine por inhibición de TVMA2 La inhibición de TVMA2 i expide que la depensia sea tratificaciada en las vestaslas serápticas. La dopamine mitranegranas se metaboliza así, lo que llevo al agotamiento de las reservas de departien.

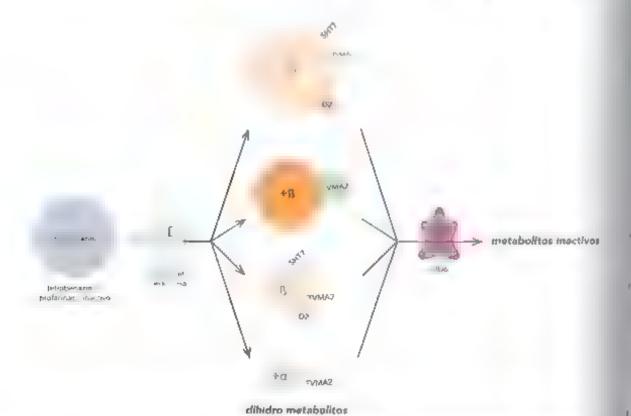
se realiza en altima, las ancia por el enamiamero. +B-diludro porque tiene la mayor potencia para TVMA2 de los metaliolitos que antiben TVMA2 (liigura 5-11A). La tetrobenazina no está aprobada para el tratamiento de la DT pero está aprobada para el tratamiento de ontrastorno de movimiento hipercinético relacionado, a saber, la corea de la enfermedad de Huntington. Entre las desventajas de la tetrabenazion está su corta vida media. y, por tanto, la necesidad de una dosis tres veces al día: sus efectos secundarios en dosis máximas incluyendo ia sedación y el paricinsonismo inducido por el fármaco, la necesidad de realizar pruebas genéticas para los maios metabuntadores de CYP450 2D6 para poder pasar a dosis más altas; y el riesgo de depresión e incluso de suicidio cuando se usa para tratar la enfermedad de Huntington.

Recientemente se ha descubierto un ingenioso recurso flamado deuteración que convierte un farmaco que es un buen sustrato para el CYP450 2D6; esto permite una vida medio nasa larga, una dosificación menos frecuente y niveles plasmáticos máximos más bajos. La deuteración es el proceso de sustitución de aigunos de los étomos de hidrogeno en un farmaco con deuterio, también flamado hidrógeno pesado. El deuterio es un instopo estable del hidrógeno con un mocleo compuesto por un protón y un neutrón, que tiene el doble de la masa del núcleo del hidrogeno ordinario que conhene solo un protón. Esta sustitución hace que el firmaco sea un sustrato menos favorable para el CYP450 2D6, lo que

at a to a cot a prime of all Permitted in military H. S. e. e. h. 4 h c or the ten to the tenth of the to be a destinate relative of anterformente. En cuanto a consideraciones conterciales, a dealy ración a hores, buod de lissue a visitorial state to the an arte acts of allower a MULTIC TOSAS DE TOS ALLAS PERSONALIS or la cetabe jaza a de ligrada, ta jibi idilamadi. de et abrenacea a frageria ir treaticita a a and days but the g erms tadioe a ming or a recorded major ; sebas go iet a palando mos tal soa a la nilli dos y The contract of the and agree of some sta fest and challeessale debands a start dos veces al e-a y la dosificación, en a-mentos

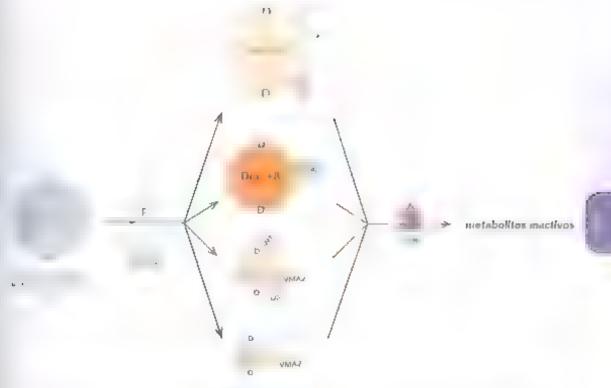
Les le montes icia le pariena la Figura (17) soi les ristats que los acida contiena ara en cente ada figura y i. A. Ademas del egan termeso (1 dibidro). The second of th

Rank has a standard pure of a branch of a sundard pure of a branch of a sundard pure of a branch of a sundard pure of a branch of a control of the notes of a sundard period of the control of a sundard pure of a sundard pure of a sundard putting of a sundard put



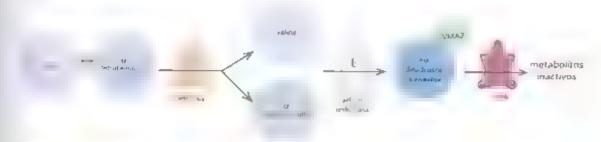
El sur a Sillio Peterma de la retrabonazione il a retrabonazioni en un professorio inaccivo su metabolismo por la carboni findicaza de la gar a capto fishiare motabolismo por la carboni findicaza de la gar a capto fishiare motabolismo per a scheri il reforma la mayor partenna para la TVMAZ y, non tardo las responsabilo de la mayor parte de los ofectos terapécticos de la temponaziona.

activos



metabolitos activos dihidro deuterados

Potential de la destetrabenaziona. La destiti acion es el proceso, de austrucción de algunos de los atornos de indrógeno de intra a recipio El nel terro tiene un proteció un novembro y por lanto dende el doble de nota a los estructivos de se el doble de nota a los estructivos de se el doble de nota a los estructivos de el doble de nota a los estructivos de el doble de la doble della dell



Potencia de la valbenazina. La valbenazina es tetrabunazina con o amingacido valina unido al enantromomo eo de la 190 in 1978. Cuando se ingreso lo valbenazino se hidroliza en valina y 11 tetrafíseos ina y ruego su convierte, a indamento por la 1900 en edugada en 1900 de inecto y permitir una única toma diana.

c) I guras S. 2A a S. 12D se muestra, ma evid la jour las deta la lade mecanismo de acción de la minimición de EV MA2 en ja 23 den relice las vias directa.

e une sec a El estado de nos mos mientos narmanes se muest a en la ligida y 2A. Jonde a dopan lha abanda a tequierda esta potenciando el valetinito en la via direc a n los receptores D. y en sa parte interior derecha donde lo doparoma misibe el "stop" el la via indirecta de las receptores D. El cuerpo estrado reguas los movementos motores normales facilitando o disemmyendo la decación de doparoma en las vias directos e indirectas mientras orquesta la ejecución limita de movimientos y posturas que los missculos requieren para ponerse en viars ha o detenerio, a menudo en secuencia y de tormas combiantes a lo largo del tiempo (Figura 5-12A).

La Figura 5-128 muestra la situación cuando se desarrolla DT, con la regulación of ulza de los receptores D₂ en la parte interior denecia en la via mil recita consando demasiada inhibición de la parada y, por tanto, et mensaje de "adeiante, adeiante, adeiante" resultando en los movimientos involuntacios hapero aéticos de la DT Esto también se ha explicado anteriormente y se muestra en la Figura 5-90.

acción de la inhibición de TVMA2 en la DT No importa

se requiere un alto grado, quizas >90%, de inhibición de TVMA2 para conseguir el major equitibno entre la eficación para in DT vite tolerabilioad. La inhibition del TV MA2 esun atecunismo que reduce la estimulación de la doparrina. sin bluquear los receptores D., Por lo tanto, esta acción reduce la sobreestimulación de los receptores D. en la via indirecta (abajo a la derecha en la Figura 5-12C), resultandoen una menor subilación de la señal de parada alla. Sinembargo, también hay un beneficio de la inhibición del TV MAz en la via directa, donde las senates de "adekante" son ampuficadas neremalmente por la documina en los receptores D. (Figura 5-12A). Aunque estos receptores D. y esta via directa extraporamidal (fogura 5-12A) puede no ser el sitio de patología en la DT (ver Figuras 5-90 y 5-128). si que manejan señales de "adelante" para el movimiento norma, por lo que la disminución de la dopartura alla mediante intribición de 13 MA2 deberra reductr as señates.

El focata de tetrabenazana que se elija para bloquear el

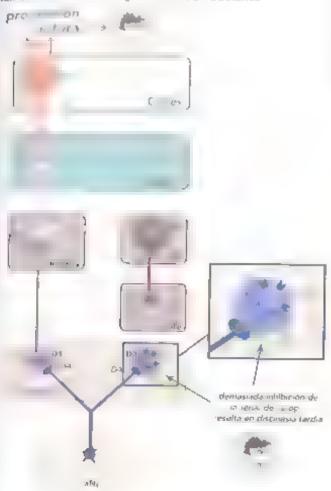
EVMA2 con el fip de tratacta D1, parver que a menudo.

Regulación normal de los movimientos motores por la depamina. Potenciación del "adelanto" en los receptores D1 en a via directa e mhibición del "stop" en los receptores D2 en la via indirecta

ma directa substanta sing the stop

Regular or normal de los modificacións de los modificacións de quanto de porter de acumo so dopose la explana de modificación de acumo de acumo de acumo de los de los de los de los delegas delegas

Discinosie tardia: Receptores D2 regulados al alga en la via indirecta y demasiado "adelante"



• note 5.º 20. Regularion al alta de los cecopiques de dispansina 2 en la via indirecta 6. Bisques crónico de los receptores D, puede conduca a su regulación al alta; los intrapiones regulados al alta ambiem pueden ser superconsibles a la doporeura En lo vio indirecta de parado (scop), esto puede conducir a tanta inhibición de la señal de "stop" que la señal de "sodamie" queda hipéractiva, resultando en los movimicados resoluciros hiperactivas de la desarrollo de la desarrollo sedante.

de "automie" procedentes de la via directa (Figura 5-12D). En combinación con más señales de "atop" de la via endirecta (Figura 5-12C), la producción motora que empulsa los movimientos hipercinéticos anormales se ve fuertemente retir ata por estas, unha mentra de efectos del agoram rento la la doparatina en ambas vias (Figuras 5-12C y 5-12D). Por io tanto, parece que la inhibición de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" la porta de la doparatina en ambas vias distribución de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina en ambas vias distribución de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la doparatina de "adelante" de la doparatina

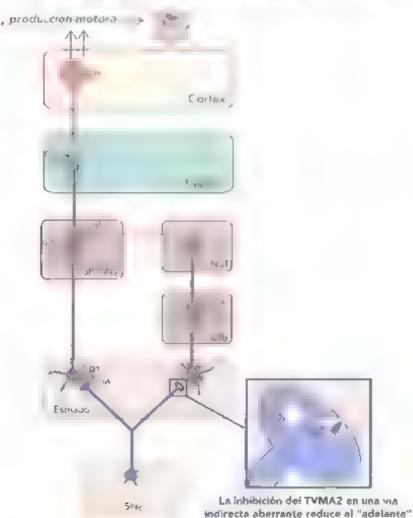
debe determinatse mediante estudios a largo plazo de la inhibición del TVMA2 en la DT

FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D.: LOS LLAMADOS "ANTIPSICOTICOS" DE PRIMERA GENERACIÓN O CONVENCIONALES

En la table 5-1 se ofrece una listo de muchos de los promeros agentes utilizados para Iratar la psacosia, Varios de ellos siguen estando en uso clínico hoy en dia. Aunque generalmente no se utilizan de primera linea, los antagonistas La nh bición de TVMA2 en la via indirecta provoca penos a hibición de D2 de Stop", por lo que los movimientos de DT se detienen.

In was indirects (stop). 1, 1, 1, h p 11 11 and the same HARISTON A 400 de si mpto c -15111 9 SIOI. Z Dig. L torite of an tore or so to y discours a maior

inhibición da IVMA2 un



D, convencionales se siguen atilizando en pacientes que no responden a les nuevos farmacos para la psicous y en pacientes que requieren inyecciones, tanto de efectio immediato como de acción prolongada. Varios de los fármacos de primera generación para la pocosis están disponibles tanto nor sua oral muse myerquenes y machos media os abta tenen experiencia con ellos, e anchaso los prefieren en casos dificites y resistentes al tratamiento. Acanque estos fármacos engitutes para para installada de seucinementar a menudo "convencionales", "clásicos" o "de primera generación" seguirentos refiriêndonos ellos como fármacos "de acción an installa y mocana de las como fármacos "de acción an installa y mocana de estos mismos agentes se utilizan para tratar muchas otras enfermedades, como manía

bipolar, mama psacotica, depresion psacotica, sinimorne de Tornette e incasso nara problemas gast ointestinares, conocel reflujo gostromológico, la gasaropa esta de la disactes y los nómitos, incluso los debidos a la quimitoterapia contra el cáncer. Por lo tanto, pro sólo tienen acciones antipacóticas. La nomenclatura moderna para los fármacos de este grupo de agentes originales para la psicosis es "antagonistas D_p" porque este es el mécanismo ha macatigico com migrara todos sos asos, ne solo para esta acciones antipacóticas.

n Fjj

110

ţ

bug

nta

11.33

3-410

and.

41 TL

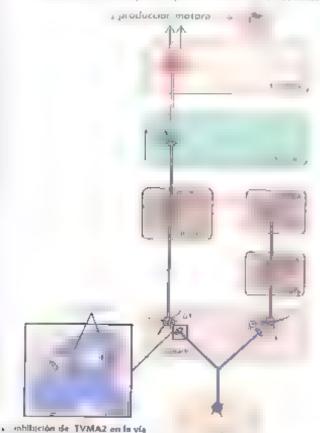
APPE

-apt

Los antagonistas D, fienen otras propiedades formacológicas, como el amagonismo enlinérgico mescar dico presenade anteriormen e venigora 5-8), acciones antihistamínicas (antagonismo H.)

 $\mathcal{H}(t)$

D1 do "adelente" por la que se detienen los movimientos de DT



ciel TVMAz en la via directa ("adelante"). La midibieción dal TVMAZ reduce la producción dal TVMAZ reduce la producción del prode reducit la activación de los recapiones sacitationis D, en la via directa ("adelante"). Esto inhibie la via directa ("adelante") y puede sobre los movimientos luperciniticos de la discindata lardia.

va a mermen e adre tergico Figura 5-13). Estas propiedades formacológicas adicionales están ligadas mucho más a los efectos secundarios que a los efectos terapéuticos. El bloqueo de los receptores con rengicos muscarcoscos está asociado a sequedad bucas, visión borrosa y riesgo de deo paraditico, como ya se he comentado (Figura 5-8); el bloqueo de los receptores de histamina H, está asociado a aumento de peso y zedación (Figura 5-13A); y el bloqueo de los receptores 🗷, adrenérgicos está asociado con sedación así como con - matidarios capítico asculares e imo la hipoterisión ortostática (Figura 5-13B). Como muchos antagonistas D. tienen las tres acciones, anticolinérgica, antilustaminica y antagonista ct., pueden combinarse para contribuir a una gran sedución al bioquese samultáneamente varios de los neurotransmisores de la vía de la activación; a saber, la acetikolina, la histamina y la noradrenalina (Figura 5-14). A veces, se administran agentes con una unión particularmente fuerte en estos fres receptores (como la ctorpromazina, cuando se necesita sedación además de

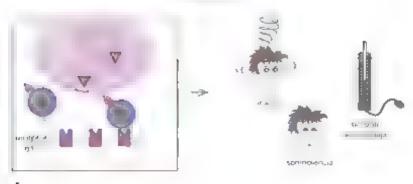
directo con mos teoribión recluce el "adelanta"

la acción amipsicótica. Sin embargo, aunque la sedación es necesaria en algunes situaciones clíruces, no siemprees descable. Los antagonistas D, convencionales (Tabla 5-1) difieren en cuanto a su capacidad de bloquear los antagor utas muscarintens, hastantations, y los receptores ce, adrenérgicos, Por ejemplo, el popular antipacótico convencional haloperidol tiene relativamente pocaactividad anticolmérgica o antihistamínica. Por este motivo, los antagonistas D, convencionales difieren un poce en sus perfues de efectos secundarios, aunqueno dificren en general en sus perfiles terapéuticos. Es decir, algunos D, son más sedantes que otros; algunos tienen más capacidad de causar efectos secundarios cardiovasculares que otros, algunos tienen más capacidad para causar PIP y otros trasturnos del movimiento que otros. Lus diferentes grados de bluqueo colinèrgico amscarinico pueden explicar por que algunos antagonistas D, Lienen una menor propensión o producir PIF que sir is la decir los ar agonistas D que tienen más probabilidades de causar PIF son generalmente los



	1)to	All for early	an de
4.0			
6-11	al-		
di-		2124	1-
11 11	- 11	- II	ılı.
li li li	lı .	4	de de
(2-11-)	his 4	of the s	
de ere	4 11 31	4 (True 3 7	
Mitechice in	r tre a la	giant inc	117 - 179
je jiho	h .		
ft, st	pate 1.17	1115 11 11	physics.
te gar	MILL	my '	
ngapaga naga	pdoe	ergmon .	lili-
Districts	Vote of	90 (6	H-151 par y
It It	P.	1 1	

a1 insertado



Excitación cortical

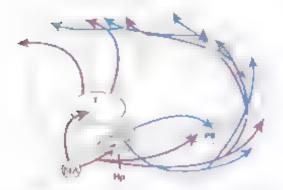


Figure 5-14 Neurotransmiscres de Macthesción contical, Los republicamentalmente establicalme. AC le, historina de las vias de exclinción que conectán cen un reconociatamente de exclusión que conectán cen un reconociatamente de la conectán cen un reconociatamente de la conectán de la conectan de la conectán de la conectá

182

and the second s

porting colonial

Table 5	Agenter obsides	pers of	iratamianto de	sa psicoria
---------	-----------------	---------	----------------	-------------

		N. Carrier
		Bajfi potencio
Clamenticina	Tercián	Popular en Francia. Ao ev EE Ulu
Flopentwol	Deputol	Cepat, no disponible en EE UU
Frateriacenti	Prolisin	Alta potencia, dispot
Malopersini	Haldol	Alta potencia, depot
tompina	Lambin	
Mesonaway	Seventil	Baja potencia, problemas de
		ia finculare e cardiaca (OTc refinado
Perfensema	Triaton	Alta potenca
Рупнолици	Очр	Alta potencia, Sindrome de Toirette problemas de intervalo QT corregido por la frociencia cardinca (QTC), reginda finea.
Elpotrazima	Piportil	Depot; no disponible on EE UU
Sofistrada	Dolmaid	No disponible en EE UL
Vondanna	Mettag	Baja potencia, problemas de intervalo Q1 corregido por la frecuencia cardiaca (Q1c), segunda finea.
Liotueno	Nevang	Alta putencia
Toffooperation	Stelazina	Alta polenca
Zvčlupentnol	Cfopwa)	Deput, no deposible

a mies que son i benen propiedad as a tocolme guas de des. Los bioqueadores que causan l'if con menos en a son los aux est partient. En propietades and oline guas mas que tes Estos al mos agentes tienen a especie de propiedad ou acomergada i corporada de propiedad ou acomergada i corporada de propiedad en acomergada i corporada de producio en encos en acomergada en encorporada de fine agentes, el riesgo de estrefimiento y el acomercial de fico paralluco es mayor, especialmente cuando se combina coa otros firmacos con propiedades anticolinèrgicas, y requiere una mayor vigilancia del estado gastrointestinal y de los movimientos intestinales. Algunos agentes seleccionados de la clase de antagonistas D_{exis} esprintera generación se analizan más detalladamente a continuación.



FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA 2A CON O SIN ACTUACION SIMULFANEA SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂

En un intento por mejorar la eficacia y la tolerabilidad de los fármacos clásicos de primera generación para la practisis con antagonistas D_o una nueva clase de fármacos con accido antipsicótica combina el antagonismo Di con el antagonismo de la serotonina (5HT) 2A, los flamados antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atipicos. Nos referiremos a ellos como antagon atas 5HT 2/8r tagonistas D, cun propiedades antipacoticas. y no como "antipsicóticos" o "antapsicóticos atipicos." Una clase aún más nueva de fármacos con propiedades antipsicóticas son los agentes con antegonismo 5HT, y sin antagonásmo D., Algunos estudios preclínicos sugreren er en is his annight is ax conflection de la SHT,, pueden ser en realidad agonistas inversos (véase el capítulo 2 y las Figuras 2-9 y 2-10) en lugar de antagonistas de los receptores SHT_{as} (Figura S-15). Dado que no está clara la distinción elímica entre un agonista. inverso (capitula 2 y Figuria 2-9 y 2 10) y un intagonisia (Figures 2-6 y 2 10) de los receptores 5HT, e seguiremos refirmendances a estus con el término más sencillo de "antagonista"

El antagonismo de los receptores 5HT₂₄ de serotonina parece mejorar tanto la eficacia como los efectos secundarios del antagonismo D₂.

Esquizofrenia. Los emayos clínicos demuestras que la adución de antagonistas selectivos 5HT, a los farriacos con antagonismo/agonamo parcial D, puede metorar los sentomas posit vos de la jarcusas en la esquizofrenia. Además, hay algunos indicios de que cuanto más potente sen un antagonista 5HT, /D, para los receptures 5HT, comparado con la potencia para los receptures D, menor es el grado de antagonismo D, que puede ser necesario para tratar los sintomas positivos, y también mejor tolerado es el formaco. Es necesario investigar más sobre esta posibilidad.

Psicona en la enfermedad de Parkinson y psicosis asuciada a demencia. El antagunismo de los receptores de serotonina 9HT, parece proporcionar por si solo una acción ambistoctica suficiente para ser úti, como monoterapía para otras causas de psicosis, como psicosis en la enfermedad de Parkinson y la psicosis asociada a demencia, permittendo que el antagonismo D, y sas efectos secundarios sean evitados por completo.

, Dande se adom los formacos poro psicosis ce al espectro ago ista?



principal in design in the second of the sec

Sintomas negativos de la psicosis en la esquizofrenia.

Los ensayas clínicos muestran que la administración de antagonistas selectivos SHT₁, por si solos, o añadiendo antagonistas selectivos de la SHT₂, a fármacos con antagonismo/agenismo parcial D₂, puede mejorar los sintornas negativos en la esquizofrenia.

Efectos secundarios motores. La adición de las acciones de los attagonistas SHT_{ss}, al antagonismo D_s también ha demostrado disminuir efectos secundarios motores no deseados, como el parkinsonismo inducido por firmacos.

Hiperproductinemia. La adición de acciones antagonistas 5HT , al antagonismo D, disminaye la elevación de la prolactina caosada por el bioqueo de los receptores D,

¿Por que anaut e astagonismo in l'infetota ... los etes tos secundan los del pluqueo o y la respuesta corta puede ser que el a magorismo sel sa poment antagorismo. De el augunto estas sitios y, por lo santo, revisitendo parte del antagonismo. D_a no desendo que caqua efectos accuadarlos. Por otro lado, debido a la diferente configuración de utros circuitos cerebrales, el antagonismo de la SHT_{2A} puede potenciar la eficacia del antagonismo. D_a en otro circuito y así mejora los santomas positivos. A continuación explicaremos esto.

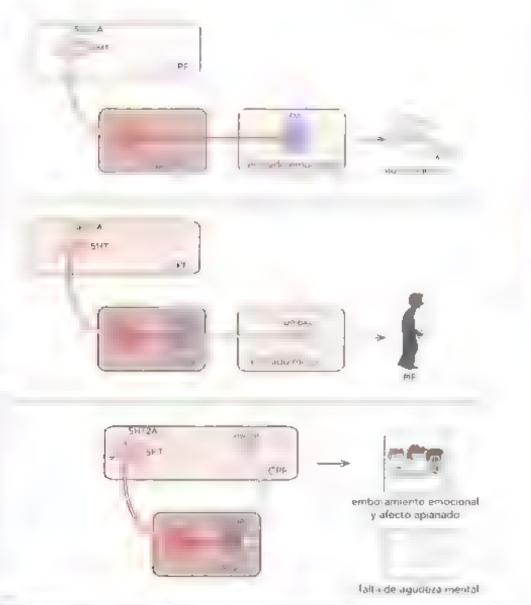
Regulación de la liberación de dopamine por el receptor BMT_{re} en tres vias descondentes La clave para entender por qué añador el antagonismo de SMT_{re} crea clases completamente mævas de medicamentos para tratar la psacosis con una carga reducida de efectos secundurios es comprender la faemacología de los receptores SHT_{ga}, dónde se encuentran y lo que sucede con ja doparaina cuando se bloquean los receptores SHT_{ga}, fodos los receptores SHT_{ga}, conocidades per entratorios, as acceptores SHT_{ga}, críticos para enta discusión son los locuntzacios en les poblaciones servadadas de neuronas paramidales glutomalergicas corticales que son naturalmente estimuladas por la serotonina en sua receptores SHT para liberar glutarnato. Estas tres poblaciones separadas de neuronas de glutarnato descendentes regular tres vías doparamérgicas distintas (Figura S-16).

Una población de neuronas piramidales glutamatergicas inerva directumente a las neuronas dopaminérgicas mesolimbicas/mesoestriatales que se proyectan al estriado emocional y que que median los sintomas positivos de la psicosis (Figura 5-16A). Esta misma vía se analizó extensamente en el Capítulo 4 y se ilustra en las Piguras 4-29A-C a 4-45. La neurona de glutamato sepresentada en la Figura 5-16A es esa. masma neurona de glutamato en la última via comunde los skitomas positivos de la psicosti (Figuras 4-290, 4-52C, 4-52D, 4-54 y 4-55). Especificamente esta neurona es la hipotética via comón final de todas las causas de los síntomas positivos de la psicueis, ya sea a traves de los receptores de glutamato Importancomanes. en las interneuronas GABA (Figura 4-29B); en la pucosis asociada a demencia por la pérdida de estas mismas interneuronas GABA (Figura 4-52D) y Figura 4-55); en la psicosis en la enfermedad de

pli

ರರ

¢α



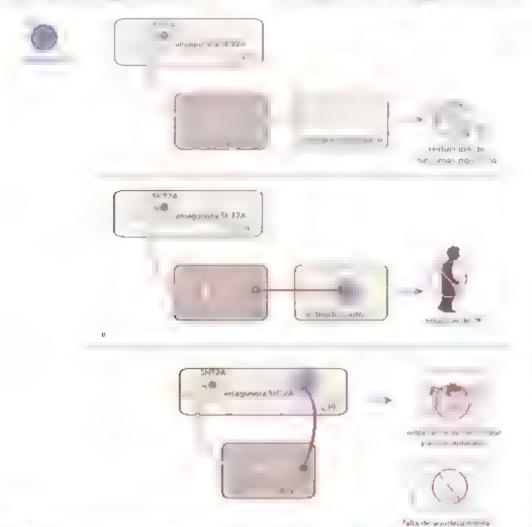
l'es mai non se a ilheración de dopamina d'A) por los receptoros 5H7. Los receptoros 5H7, que son positinapticos no delevaria qua a indicamento de la condeción a tradición a vertende de trade da una local mande como de Interectantes. A los receptores SHT, la toriglizar en las neuronas priamidates y d'amatergo el descandentes que inessan glutare director the continues departmeter of mesol, there is me performates queste proyecturial estatade on internal in a actividad enter a l'uterre pi minimo per diver de a percana. El tante en trans SM i se necal antre achingents in international de la company per des proposas de la company per la la company per la la company per la la company per la company Mill Hall draws GALL. dopac e ilean en nationas perimida es glicamare ne as dos andostes que me car ilidirectur irrifs a las removas, doparn ne guas Altera the analysis do and their may be CABAR year on a foot for montal vents. In each most the expected to enter on the east tial na reduce on de la liberation de dispainina en el l'ories trefronts. CPF il que podria privocar une disturicion. SF 1 coqual illomas ringatis as romo embotalitiento emocianas y alecto aplanado. 5Nm, sustantia rigra medial: ATV, alea tegmental w@rite.co arstantia higia laterar

y ry

51-1

remember a concentration of the second of th

9.7	Kit -			ı;	11.
parties (Figu	105 6	1.1			
	- 1		114	- 11	
-7" il		را ال		" "	
4 · H	a Çaj - I	the above		100	p.to
POST-JOJ 30)1 1 S	11 251.11	2.4		
THE EXT. SEC.	75 IF	1	75 JEP	14:15	H ?
a briefly HM - is	e di e	rette form		- No.	



El antagonismo del colopto Set , y la Moracción de doparens en los vias posteriores a unagonismo co se 1 por le modula unidose de doparens a la ves de tres vias la vel. A. El antagonismo de 5.47 juido e la salida y inamaterqui a du una recisiona descendente qui increa directamente las nescionas doparensegras mesonambras frugroestriadas. Esta a su veri reduce la salida do nos portes en los suds proprios proprios proprios de la proprio se se su apparar y B. El antajo proprio de la proprio y B. El antajo proprio de la viado de la guarda en la guarda de la proprio de la viado actual de la sido de la sido de la viado de la viado actual de la sido de la composição de la viado actual de la sido de la viado de la viado actual de la sido de la viado de la viado

maturoda, bioquesardolos aqui con uo antagonista de 50°C, intervando un agente que tenga propiedades de antagonista D, y 50°C, o un agente selectivo para las propiedades autogonistas de 50°C, (Figura 5-1). Citando esto o urre en las neuronas específicas de giotamato mostradas en la Figura 5-16A esto reduce teóricamente la liberación de dopamina en el estriado empriona. (Figura 5-17A, derecho) y esto, a su vez, provoca una acción antipsicótica mecanicamente independiente de la acción antipsicótica, diferente del bioqueo directo de los receptores D.

En et caso de la esquizofrema tratada con agentes que tienen um antagonismo combinado SHT__/D == antogooismo simultâneo de D, serfa teóricamente aúnmás efetaz en el traturmento de los sintomos positivos de la psicosia. Se están realizando ensayos climicos en tos que se adade un antagonista selectivo de antagonista 5HT , a los demás agentes con propiedades antipacóticas para determinar si el aumento del antagonismo de 5HT , mejorară sistemăticamente los sínturas positivos de la psicasis à si permittra la reducción de la dosas, para discrimitr el antagordamo D, para mejorar los efectos secundarios siti perder ios efectos terapeuticos. De becho, hay sugerencias que los fármacos con unantagonismo 5HT_{in} muy potente podršan requerir unmenor antagonismo D, para tratar los sintomas positivos de la psicosis (véase la discusión sobre la lumateperuna. la ciozapina, queltapina y otros más adelante).

En el caso de la psicosis en la demencia o en la enfermedial de l'arkinson, donde el antégonismo D, puede causar efectos se management de SAT_{IA} puede producir por sí sola un efecto antipsaciatico lo soficientemente faierte, uncluso en ausencia de cualquier actiggimismo D

sobja ion de neutrona principiosis glutamatérgicas increan indirectamente las neuronas doparminergions cagmestriatales que se proyectan al established in the production of the second course motores del antagonismo D. (Figura 5-16B). Esta es una vía paralela a la via que se ocaba de exponer en la Figura 5-16A, e implica a una población diferente de glutamato. que no sólo se proyecta a la sustancia negra en lagar de alcentro de integración del área teginental ventral (ATV). nigroestriado, sião que lo haceo indirectamente, primero a una interneurona GABA en la subitantia nigra y luego a la via motora dopaminėrgica nigroestriatal (comparar Figura 5-16A y B). Esto tiene el efecto de cambiar la polaridad de la liberación de giutamato en vias auteriores pasando de estimular la liberación de doparrana (Figura 5-16A) a la unhibición de la liberación de dopumina en vias posteriores (Figura 5-16B). Por lo tanto, el bloquen dellor in interes star, en las nellama, especificas de glutamato mostradas en la Figura 5-16B (arriba a la alquierda) deva a desimbibir (es decir, a aumentar) la liberación de doporaina en el estriado motor (Figura 5-17B, derecha. Esto es precisamente lo que se recesita para reduca los electos secundarios motores. Es decir, hay mas doparima disponible para competir con un artagonista D, en el estrado motor que de otro modo, causaria electos secundarios motores. Y em es exactamente lo que se observa con los farmacios antagonistas SFT _/D, es decir menos efectos secundarios motores en comparación con los antagonistos D, sin antagonistas SFT _/D, be hecho, esto se ha observado repetidamente de los antagonistas SFT _/D, y ha reducido la necesidad de medicación anticolinergica para tentar los efectos secundacios motores en comparación con tos antagonistas D, itá acción antagonista SFT _, (vease la Figura S-1 y comparense tos recinos de la parte superior con la inferior requierda,

Una tercera publicción de neuronas pirantidales. glutamotérgicas intervió indirectionente las neuronas dopaminérgicas mesocorticales que se proyectan a la corteta prefronta, e intervienen en parte de los atotomas negativos, cogo divos y afectivos de la esquizofrenia (Figura 5-16C). Esta es otra via paralela a las vias que acabamos de discatir, e onpoca neuronas de glutamato. déferentes que se proyectan *indirectamente* a través de una inserneurona GABA a las neuronas dopaminergicas en cl-ATV destanadas a mervar ej córtex prefrontal, fal como se ha cumentado para la via nigroestriatal (Figura 5-168), esta disposición en la Figura 5-168 también tiene el efecto de liberación de glutamato en vias anteriores que conduce a la combición de la liberación de dopamina en ytas posteriores (véase la Figura 5-16C). Por lo tanto, bioquear los receptores 5HT,, en estas neuronas especificas de gleiamate open to the an equicity applicaa la desambibación (es decir el aumento) de la liberación de doparuma en el cortex prefrontal (Figura 5-17C, arriba a ja derecha). Esto es justo lo que se necesita para mejorar los sintemas negativos de la esquizofrenta, y eso es lo que se ha observado en los ensayos de agentes.

antagonistas D₁ y antagonistas SHT₁₀/D₂. El aumento de la liberación de dopamina en el córtes prefrontal también tiene el potencial de mejorar los sintonas cognitivos y afectivos/depresivos (Figura S-17C). Este efecto no es consistente o robusto en todos los fármacos antagonistas de la SHT₁₀/D₂ que tratan lo pocosia, en parte debido a las diferentes potencias del antagonismo SHT₂₀ compárado con el antagonismo D₂ y por la presencia de propiedades farmacologicas adicionales que interferen en algunos agentes, como las acciones anticolinérgicas y antibistamiencas. En última instancia, un enfoque mejor podría consistir en la adición de un antagonista selectivo de la SHT₁₀ a los fármacos con acción antagonista selectivo de la SHT₁₀ a los fármacos con acción antagonista.

¿Cómo reducen les acciones de los antegonistas SHT_m la hiperprolactinemia?

El lactotrofo hipofisario es responsable de la secreción de protactina y tanto los receptores D, como los SHT, tione antagonismo D_s y antagonismo SHT_{sc} se produce onto utilibición atunifanea de los receptores SIsT_{sc} por to que la seromina ya no poeca estimado la demición de profactina (Figura 5-18D). Esto mitiga la hiperprotactizamin del bluqueo del receptor D_s. Aunque esta es una interesante farmacologia teórica, en la práctica, no todos los antagonistas SHT_{sc}/D_s reducen la

no reducen en absoluto los elevaciones de proluctina, possiblemente debido a otras propiedades del receptor fuera del objetivo.

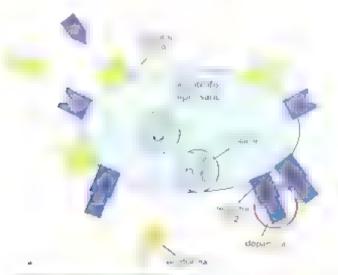
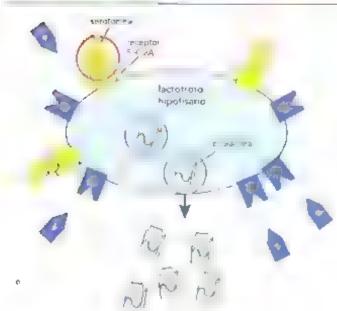


Figure 5-13 A & La department y in several prime in the several prime in A 27a.

In a common in the A 27a.

In his production of the several prime in the several prime in the product of the production of the several production of the several prime in the severa





		Op. 9	V 10
	- 11	-1	
Mort.			
	II.	- 11	
int a	7	10 11	
d			
lob .	- 11		- It
L.		15.40	1.17
prot-	.2	411	10 V h
· 12 17	li i	Joelin	
			1 1
d	0.00	[FI	- 4 -
2.6.5	Pr 10	0 00 9	1: -RTC
Ch Tab T	45000	3/2/11/11/12	- 1
1151			11
mante	an Allaharan	apigli le	



FARMACOS DIRIGIDOS A LOS RECEPTORES DE SEROTONINA 1A Y DOPAMINA O, COMO AGONISTAS PARCIALES

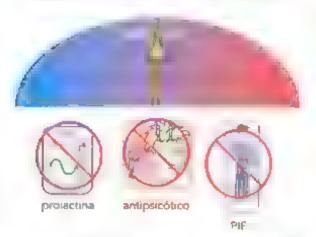
Otro estento de mojorar los fármacos de prentera gravea non para la psicosis con propredades antagonistas D, es sustituir el la lacor sino de D, por el antagonis ao parcial de D, y añad del agonis ao parcial de serotomas SHT_{es}

Agonismo parcial D,

Algunos antipacióticos actuan para establicar la neurotransmisión de la dopamana en los receptores D, en un estado entre antagonismo silencioso completo (véase el Capítulo 2, Figuras 2-6 y 2-10) y una acción de estimulación/agonista completa (Capítulo 2, Figuras 2-5 y 2-10). Esta posición intermedia está ilustrada aqui en las Figuras 5-19 a 5-22 y se denomina agonismo parcial. Esto también se discutió e ilustró en el capítulo 2 (véanse las Figuras 2-7 y 2-10).



agonista parcial dopaminérgico estabilizador dopaminérgico; equilibrio entre acciones agonistas y antagonistas



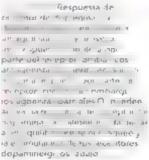
go v 5 1.2 Espectro de la neurotransmissión de la dopamina Esparación umplificada de las acciones sobre la dopomina. A cos aniagonistas D totales se unera ecopto. D de formu, demassado na les desta tienen potentes acciones aniagonistas at nempo que misione las acciones agunistas, por lo anto pulsado notar notar possitivos de las pieces pero tambient aurant la altisposado notarios por la las pero tambientes que la las propositos de las pieces notarios en la las por de aurantes con demassado cabantes. Y por tambo pueden provocas antonias comission. Con acciones autoposida para are on Q e antes de la proposição al recoptor D y por lo tanto, tienen el purco justo, con acciones antipascoticas pero sin elevación de la PIF ni de la projectiva.

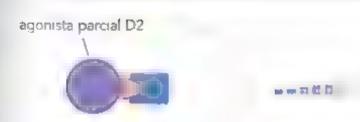
En la Figura 5-19 se dustra una expucación demanada ortioliticado de la acción de los agomistas porciates enel tecepi ai D. A saber la acción del antagonista D. es "demasiano fria con acciones antipsicóticas pero con elevación de la prolactina y siptomas motores conjuel PRE (Figora 5-19A). Por otro lado, la estamulación. maxima de las acciones de agonista total de la propia to, mera (o anfetamma, que libera departona) son "demanado cabentes" con stotomas positivos de osicosa (Pigura 5-19B). En combio, un agonista parcial se une de manera equilibrada la ser posible en el "punto justo", con jones autipateòticia pero con menor PIF y menores. elevaciones de profactina (Figura 5-19C). Por este motivo, los agonistas parciales a veces reciben el nombre de fármacos "Ricitos de oro" (de la fabula de los Tres ositos donde la mia buscaba siempre el punto justo de tudo). cuando logram el equilibrio en el "punto susto" entre el agonismo sotal y el autagonismo completo. Sin embargo,

ta' como veremos, esta explicación es una simplificación exagerada y el equationia es diferente para cada farmaen la clase de los agonistos para ates de D

L na explicción mas sufisticada es que los agrinistas parciales tienen la capacidad antennecia de unirse a receptores de una manera que hace que la transducción de señal desde el receptor sea equilidada entre una producción plena y una falta de producción absoluta (Eigura 5-20). De torma natural, la neurotransimistica generalmente (anciona como un agonista tintal, produciendo la máxima señal de transducción desde el receptor que ocupa (Eigura 5-20, parte superior), mientras que los antagunistas basicamente impideo toda producción desde el receptor que ocupan, y los dejan "silentes" en lérminos de la comunicación con cascagas de transducción de señal posteriores (Eigura 5-20, centro). Y al reves, los agonistas parciales (Eigura 5-20, inferior) ocusionais una respuesta del receptor mayor que





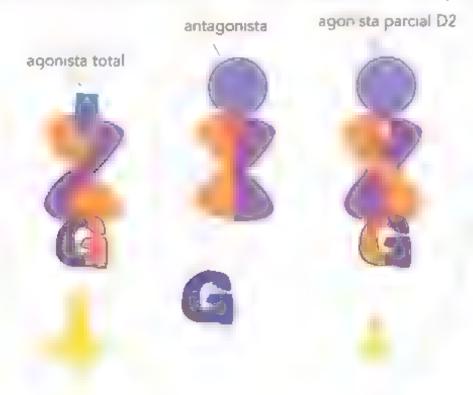


la de los antagonistas silenciosos (Figura 5-20, centro) pero eucuor que la de los agenistas totules (Figure 5-20, superior). Por eso, son posibles unachos grados ocagonismo parcial entre esos dos extremos. Agor istas totales, antagonistas atientes y agonistas parciales pueden causar cambios diferentes en la conformación del receptor que dus lugos al correspondiente rango de producción de transducción de señal desde et receptor (Figura 5-20)

¿En que lugar del capectro de agonistas se encuentram los agonistas parciates D. para la psicosis? Esto se ilustra en la Figura 5-15, que muestra que los agonistas porciales D. aqui presentados para el tratamiento de la psicosis están muy cerca del extremo antagonista del espectro, donde se encuentran todos los antagonistas D discutidos hasta ahora (Figura 5-15). Esto se debe a que estos agonistas parciales D, para el tratamiento de la psicosis son "casi" antagonistas con un ligero oque de actividad agonista intrinseca. En cambio, otros agonistas parciales de la doparcioni útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y clasificados.

como agonistas parciales de la dupamina se situan muy cerca del extremo agonista del espectro (Figura 5-15). Sun agunistas casa totalea. El mo de estos agentes en el entremo agonista total del espectro para el tratamiento de la psicosis emperaria esta concición, al gual que el uso de agentes en el otro extremo del espectro servano al antagonista para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson emperaria sus movuntentos motores. Por lo tanto, es importante no meter en el mesmo saco a todos los agonistas parciales y comprender en que parte del espectro se encuentra un determinado agente para comprender su mecanismo de acción farmacológica porque cambios muy pequeños en la cantidad de agostismo parcial y la ubicación en este espectro (Figura 5-15) pueden tener protundos efectos clínicos:

¿Como es que el agontamo pare al D, causa menos efectos secundareos motores que el antagonismo D,? Parece que sólo se necesita una cantidad muy pequeña de señal de transducción a traves de los receptores D,



The importance of the property of the second of the figure of the figure of the contract of the second of the conformation of

en el estrando yara que un agonata parcia, del receptor D evita los efectos necundarios motores, especia, nente el parkonamismo inditcido por fármacos. Así, no grado may bajo de propiedad de agonista parcial, a veces denominado "actividad intenseca" poede tener una serie de conse, neitotas ell notas muy diferentes en comporación con un receptor D, totalmente silente y completamente bioquesdo, que es lo que bacen nos notagonistas D, y antagonistas SHT _{el}D. Los agonistas parciales D a de tratar la psicosas se situan muy cerca de los antagonistas en el espectro agonista, ya que se necesita más acción de antagonista y no agonista de dopanitos parcial esta cundicion.

La interesante es observar como pequeños desplazamientos arriba y abjo det espectro de los agemistas parciales (Figura 5-15) pueden sener profundos efectos sobre las propiedades conicas. Sólo ligeramente demanado cerca de an agonista paro y lates agentes. ne tener efectos secundarios motores reducidos y de la prolaction y ser lo suficientemente activadores. para mejorar las sintomas negativos, pero ser detitastado activadores que haya una menor eficacia para los síntomas positivos, o incluso un empeoraniiento de jos sintomas positivos lase como náuseas y vómitos. Se han realizado proebas bastante exhaustivas de varios agor as parciales D, en la esquizofrenta y tres de en entán aprobados OPC4392 (estructuralmente y farmacológicamente relacionado con el aripipoizol. y brexpiprazol, que se probaron posteriormente) resulto ser demasiado agenista; tenia una actividad relativamente intrinseca y mejoraba los sintonias. negativos de la esquixofrensa, con pocos efectos: secondarios motores, peso su actividad intrisiseca era importante porque este fármaco también activaba y empeoraba sintomas positivos de la esquizofrensa, por lo que nunca se comercializió. Otro agonista parcial D, el bifepronox, es menos agonista que el OPC4392, pero resultó ser demastado agonista, ya que provocabanauseus y vómitos; aunque tuvo cierta eficacia para los alptomas positivos y no causabo efectos gecundarios. motores, era menos robusto en la mejora de los statomas. positivos que otros agentes y también de los sintomas positivos que otros agentes y también tenta más efectos secundarios gastrois catinales, por lo que la US Food de los Estados Unidos (FDA) no lo aprobó. A continuación. los investigadores lanzaron otro dardo más cercano al extremo antagonista del espectro e impactó como el tripiorazol, el "pip" original, véase más abajo). Este agente mejora efectivamente sintomas positivos sinefectos secundarios motores graves, pera provoca cierta Acatisia y algunos médicos se preguntan si es tan eficaz. como los antagochistas D, para los pacientes psicóticos tina graves, aunque esto munca se ha demostrado. Por filliono, se han aprobado otros dos agonistas perciales D

two pip a tados explicar ny anii ili amade

campraxina. Ambos son similares al espectro del agonista parcia. Di arquprizzol, tietren eficació antipsicótica y escasos efectos secundarias inolotes, pero algo de acatism, y difieren en su mayoria en las propiedades secundarias de unión a otros receptores distintios de receptor Di, como se verá en detalle en la seculon sobre los fermacos particulares.

¿Como reduce la acción de los ago viscos parciales O la hiperprofectimemia?

Los receptores D, de los actotzofos hipofisarias han demostrado ser mos sensibles a la actividad. Trenseca de los agonistas parciales D, que las demás vías y objetivos de la doparmina. En concreto, los tres agonistas parciales de aso clínico reducen los niveles de protación la en luga de elevarios. La hipotesia es que esto se debe a que los receptores D, de los lactotrofos detectars estos fármacos más como agonistas que como antigonistas, por lo que estos fármacias cierran la la secreción de protoctina en lugar de estimularla. De becho, la administración conjunta de uno de los agonistas parciales D, a un paciente que experimento hiperprofactinem a mientras toma uno de los antagonistas D, pitede revertirla

Agontimo percial de SHT,

¿Por qué añadir el agonismo parcial 5HT,, al agonismo parcial D. mejora los efectos secundanos y aumentala eficacia para los atintomas afectivos y negativos en comparación con el bloqueo D.2 La respuesta es sencilla. y fácil de entender si se ha comprendido la razón por la que el antagonismo SHT,, hace la mismo. Es decir, el agongme person to the especialment resta may creadel agonismo total que del antagonismo en el espectro de agonistas parciates (Figura 5-15), tiene efectos strodares a los del antagonismo 514°C, Al igual que el antagonismo SHT, mostrado en la Figura 5-17 el agomento parciali agunismo total de SHT , también se opone al antagonismo D, en vias de efecto secundario ai provocar una mayor liberación de doparnosa en estos sittos, invicticado algunos de los efectos no deseados del antagonismo/agonismo parcial D, y mejorando ma sintomas negativos y sintomas negativos y afectivos (Figura 5-22)

¿Cómo ocurre esto? Los receptores 5HT_A, son siempre inhibidores y pueden ser tanto presinápticos en las neuronas de serotonina como postsinápticos en muchas neuronas, incluyendo las mismas neuronas piramidales glutamatérgicas que tienen receptores 5HT_A (compárense las neuronas de glutamato de la parte superior impaierda en las Figuras 5-16A y 5-22A). Se podría imaginar una situación como si la neurona piramida, tuviera una acelerador (receptores 5HT_A) y un freno receptores si la Quinar e pia del acelerador. Hi antagonismo) debería tener un efecto simular al de pisar el freno (agonismo parcia, de 5HT_A), especialmente si se hace al mismo tiempo. Por lo tanto, el agonismo parcial

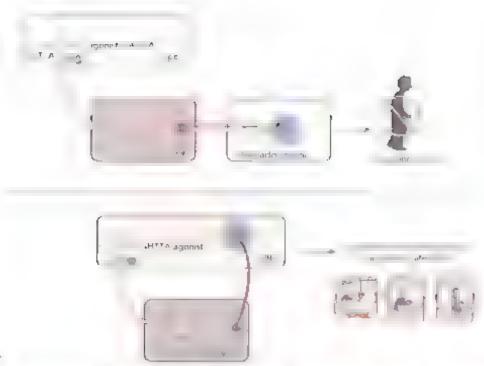


Figure Agantemo narcial del receptor SHT y liberación de dopamina vias postenores los receptores SHT son intributore y alerte le analiza a proper a ser a ser a conservar a co

5BT_a, tiene muchos de los mismos efectos sobre la liberación de dopamina que el antagonismo SHT, Como se expuea mas adecante, argunos fá macos or - zados paratratar la psicosis y el humor tienen propiedades tanto de antagonistas 5KT₂₄ como de agonistas parciales 5HT₃₄ lo que teóricamente debería potenciar las acciones sobre la dopamina en vias posteriores en comparación con cualquiera de estos mecanismos por separado. Por lo tanto, al igual que se ha explicado enteriormente para el antagooismo 5HT ,, et agrinismo parcial 5HT,, se opone a sutager summagorismo parcial D en a gunas cias aprovocar una mace: liberación de dopase na en estos strius y revirtiendo así parte del untagonismo/agonismoparcial D, no deseado que caura efectos secundarios motores. Hay menos prijebas or que e agon sine parcial »H. pueda mejurar la eficacia del antagonismo/ agottorito ¿ arena a " para mejerar tos mandinas positivos de la psicosia. Veamos abura cómo el agonismo parcial SHT, podría reducir potencialmente los efectos

secundarios motores y mejorar el humor y los aintomas afectivos, negativos y cognitivos al auntentar la ilberación de dopuntina.

El agonista parcial del SHT, i llene acciones en las neurones glutamatèrgicas que inerven indirectamente las neurones dopaminèrgicas nigroestriatales que se proyectan al estriado motor (Figure 5-22A)

Recordemos que el bloqueo de los receptanes 5HT₃₄ en extus mismas neuronas de glutamato desinhibe la liberación de dopamina para reductrios efectos secundarios motores (Figura 5-17H). Esto es exactamente lo que ocurre con el agontsmo parcas de 5HT'_{3,4} en estas mismas neuronia, es decir. desanhibición de la liberación de dopamina y mejora de los efectos secundarios motores (Figura 5-22A). Como ya se ha explicado, una acombie com de dopamina y mejora de los efectos secundarios motores (Figura 5-22A). Como ya se ha explicado, una acombie acombie de dopamina comprie com los agentes bloqueadores de D₂ por los receptores en el estriado motor

para revert i los efectos secundareis motores. Dado que los agonistas parciales Di son también agonistas parciales de SHT i, estas dos propiedades pueders combinasse para reducir muchos efectus secundarios motores, aunque la pontista priede seguir produciéndose con arecuencia.

exagonistas parciales 5%T a también tienen

Tran indirectamente las mosocorticales que se ai curies prefrontel ,F gura 5 228

ter or que e alaques de los receptores. El per onas específicas de glutamato desimbibe la nome de dopamina en el cortex pretrontal ograto 5 (2C). Esto es justo lo se necesita para mejimas pos sinsomas negalimas, cognitivos y afectivos/deprenvos. Esto es también lo que ocurre con el agorismo parcias de 5HT, en estas mismas neuronas (Figura 5-22B). Estas procesas mismas neuronas (Figura 5-22B). Estas procesas pueden ser particularmente sobustas en la depresión hipolar y uniquebo, donde los agonistas parciales de serutoman/dopamina se utilizan con frecuencia.

VINCULOS ENTRE LAS PROPIEDADES DE UNIÓN A RECEPTORES DE LOS FARMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA PSICOSIS Y OTRAS ACCIONES TERAPÉUTICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

Hasta ahora en este capítulo heixos tratado los mecanismos antipsicióticos y los efectos secundarios de los fármacos. para la psicosis que están hipotéticamente relacionados con las interacciones en los receptores de dopamina D., serotonina SHT_M y serutanina SHT_M. La realidad es que estas mismos fármaços se unen a muchos otros receptores de neurotranamisoces, y se utilizan para muchas otras aplicaciones terapéuticas. De becho, se recetan muchos mas bloqueadores D, para andicaciones distintas a .a. psicosis que para la propia psicosis, una razón fundamental. por la que no se les llama "antipsicóticos" aqui y en la nomenclatura internacional. Estas acciones adicionales de los erceptores son probablemente relevantes para otras acciones terapénticas y efectos recundarios (Figuras 5-23 a 5-26). En las secciones signientes se presenta todo 🗗 abanico de receptores conocidos que se unen a los firmacos de esto clase.

Maria

Basicamente, todos los fármacos con propiedades anlagonistas/agunistas parciales D, son eficaces en el trata de la presa aguna de la presencia de recurrencia de la manta. Algunos agentes están intejor estudidados que otros, y sos efectos terapératicos en la monta bipular aguda están presentes tanto o la manta es psicólica o no psicólica. Hay un yiejo dicho sobre los fármacos que

Iratar la psociasi en la esquizofacione. "el tratar feisto de la main le sale gratia. Jai decir esencialmente cimbione: larinació que puede tratar los amtoriais positivos de la psociasi puede probablemente tumbién tratar los suntorias de la maina, han podria ser proque se cree que la maino se debe a la liberación excesiva de dopariana desde las neuronas mesollimbicas/mesoestrialales, al igual que los sintorias positivos de la exquitofrenta (luguras 4-15 y 4-6). Por lo binto, no es sorprendente que na agentes que reinicen la sobreactividad de la dopariana en esta vía sean eficaces cuando el pociente se encuerára en un estado mariaco, así como psicotico. En el Capitulo 6 se atualiza más a fondo armanía y los tratarmientos para la maria en el Capitulo 7.

Acciones antidepresives en la depresión bipolas y unipola

El uso más común de los antagonistas SHT "/D y agonistas parciales D./SHT ", no es el tratamiento de la psacosis en la esquizofrenia o la monta en el trastorna bipotar. Más bien, el tratamiento del trastorno depresivo mayor umpolar y la depresión bipolar es dotide más se prescriben estos agentes y a clasas más bajas, especialmente los mocyos fármacos, que tienen menos efectos secundarios pero un mayor coste.

Casi todos los fárznacos que tratan la psocusis tienen que dosificanse de forma que el 80% o más de los receptores D, queden bloqueados en el estriado emocional, mientras: que las doux de estas mixmos fármacos para la depresión son más bajas y probablemente seus insuficientes para bloquear con fuerza los receptores D. Entonces, jcomo funcionas en la depressón? El antagonismo 5HT,, y elagonismo parcio: 5HT, y et agmento de la liberoción de dopamina en la corteza prefrontal, se cree que son: mecanismos potencialmente antidepresivos. Al examinar la amplia gama de acciones de los receptores de los fármacos. individuales de esta clase (véase la discusión más adelante y las Figuras S-27 a S-62), apreciamos fáculmente muchos mecanismos anticepresivos potenciores adicionales. Estos seran expuestos e flustrados en detalle en los los Capitotos 6. y 7 sobre los trastomos dei humor y sus tratamientos: aquisolo meticionarentos varios de eira itteramentos clave. Las propiedades de unión que acompañan al bloqueo D 🕠 👍 e pueden explicar las actinics antain resmas se muestran para todos ios bioquinadores Liginary iduates en ao aunter nonfigures de las secciones de este capítulo e incluyen:

propiedades de bloqueo de la recaptación de

mondan, bar

antigeneous r

agor serve parent. D

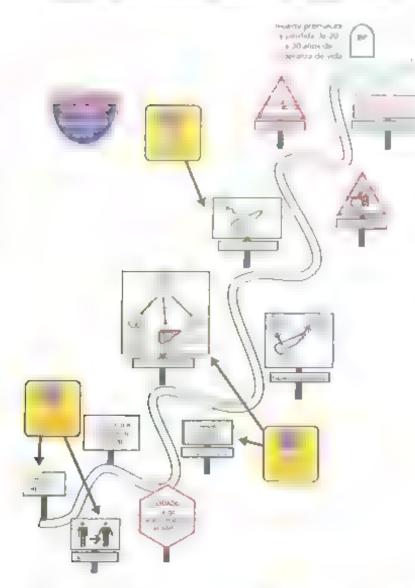
attempt 4 sittle

amulge in same

an agent same 5H 1

otrax, incluyendo posíblemente el antagonismo 54T _{don} No hay dos ageistes en este grupo que lengan exactamente las prismas características de unión y tal

Loon los parte de renco de la recontra de renco de la recontra de renco de la recontra de recontra de



confiomatabólicos as necessario para cualquier paciente que tome un medicación para tratar la psicosis, aunque el riesgo puede verter segun al agente. En pomer lugar, el aumento de il yer conducir a un elevado índice de mass corporal TMC) y, an allima instancia. Mic teleper or Filter indicator st: juin e gele and the .d b 107ph (00) and to the eye og Har tig regerena n 1811 pup to concepplu 600 0 91 11 1 irrego Historia de notos aumenta it to tree cardo e flato interas Ognicalida.

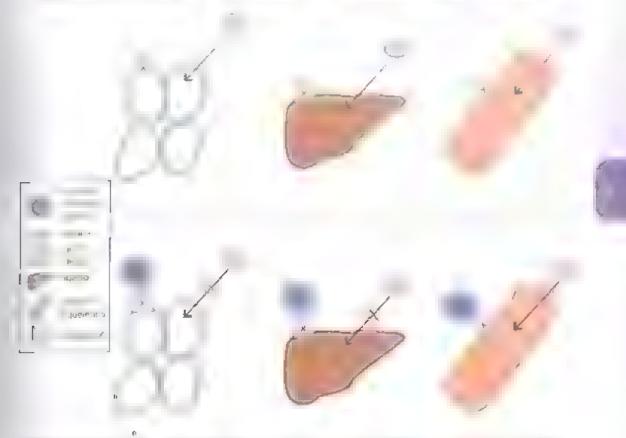
vez eso explique en parte por que algunos pacientes puede y enertana ces mesta anti-optes vaja un agento de este grupo y majatro. Ven ena a exposición de capaum de los farmacos mas adetante para saber cuales de estas acciones cuer an acrie de los succiones de caos farmacos especaticos.

Ast a s ser

Uniso un finato confrove, tado de ios a impalcoficos atipicos es el aplicado a, tratamiento de diversos

craspirnos de ansiedad. Alga los estidados apara an alda eficación le doversos ar apsar into estal de explaración de anticedad generación de anticedad generación de anticedad generación de anticedad al inque quiza sea anos con evertados anto en la stata no de estir passo anticidad la la la la proposición de estas apentes y anticolinérgicas sedativas de algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque radoras en algunos de estos agentes seas la anque estas en algunos estas en algunos de estos agentes seas la anque estas en algunos de estos agentes seas la anque en algunos de estos agentes seas la angue en algunos de estos agentes seas la angue en algunos de estos agentes en algunos de estos en algunos de estos en algunos de estos en algunos de estos en algunos en algunos de estos en algunos de estos en algunos en a

risistencia a la insulma / Triglicéridos elevados y medicamentos para il visos y Causados por acciones tisulares en un receptor desconocido?



Electronica a la insultar y trigilidados elevados geausados por acciones finalmes en un receptor desconocida? Algunos (ármacint utilizados para tenter la psicases puedan provocar esistencia a años una y elevarior de fostos, perdos dependientemente finada elevarior de anticipar elevarior de fostos. Perdos dependientemente finada elevarior de anticipar elevarior de a

this or an area has posed as completing these has a large steady of the index as the constitution of the index as the constitution of the constitu

Agitación en la demencia.

614 in no de una condicir il problematica conocida una materia con pare des un nomença es districte fos use con ruye, idos de los farmacos para la psicosis. perque ne hay ana male ara de eficación en a mocina de los estudes y tambigo perque hay ma advertencia a de erga macapin e depicaciones caráfinese diaces insientes en sastentes ano a nos consecución a fue fomán estos a macos aconque esta macas spira actuan por diferen es meca asmos son prometedores y estan en tase de pranha y case el cantolo mobio demenica cambian hay estitudos sistems sopra a agitacion en ja emican a para un agente que percencia la case de armacos para a apsicosis a saber brexpipració, y es possbie que enga on terra la sigo actual su san staticion o tiste se ascula e detalle en el capítado 12 sobre la demencia.

Existe in arge nebate sonic oilla sedaction esi inapropredad buerat ismala para allaccion de lus

ai: ipaicoficus. La respuesto parece ser que la sedación es tante beneficiisa como perpodicial en el tracarmento de la psicosts. En aigunos casos, especialmente el: el tratair tento a corto plazo, la sedacion es un efecto terapeutico desendo, especialmente al principio del traminiento, durante la hospital imición, y cuando los pacientes se muestran. agresivos, agitados o necesitan induccion del suerio. En otros casos, sobre todo en los tratamientos a largo psayo, la sedación suele ser un efecto secundario a evitar porque ia: disminución de la excitación, la sedación y la somnotencia pueden provocar un deterioro cognitivo. Cuando la cognición se acteriora, las resultados funcionales se vencomprometidos. La farmacología de la sedación se explicamás arriba y queda dustrada en las Figuras 5-8, 5-13 y 5-14 para anticolinergicos, antifustaminicos y untagonistas et, Los hipnóticos sedantes se tratan en el Capítulo 10 sobre el sucño, y la agresión y la violencia en el Capitulo 13 sobre umptakividadi.

Acciones cardiometabo icas

Aunque todos los firmacos D /5HT₁₀/5HT₁₀ para el tratalmiento de la psicosia comparten una advertencia de ciase por aumento de peso y riesgo de obesidad, disimpidemia, diabetes, enfermedad cardiovascular acelerada e incluso muerte prematura, en realidad huy un espectro de riesgo entre los diversos agentes:

Alto riesgo metabólico clazapisa, olanzapina.

Moderado riesgo metabólico, risperidona,
paliperidona, quetispena, asenapisa, floperidona.

Bajo riesgo metabólico: lurasidona, cariprazina,
turnateperoda, ziprasidono, pimavanserin,
a apapiazon bi sa aprazon.

La fautopissa me a vinca, que se intrestraesquemáticamente en la Figura 5-23 para por el aumento. de peso, la dislipidemia y la hiperglucemia/diabetes mellitus y termina con el triste destato de la muerte prematura. El objetivo de hablar de la autopista metabolica. es seguir al paciente a lo largo de su viaje de tomar uno de fos agentes de riesgo moderado o alto, e intervenir cuando. sea posible para evitar resultados adversos previsibles. La rampo de entrada a la autopista metabolica es el aumentodel apetito y del peso, con progresión a la obesidad, resistencia a la insulina y dislipaŝemta con aumento de los niveres le toglice ince en syntactoriques. Sy houdt ou instancia, la hiperinsulmenus aranza bacia el fatto de las cétulas β del páncreas, prediabetes y luego diabetes. Una vez establecada la diabetes, aumenta el siesgo de eventos cardiovasculares, así como el riesgo de muerte prematara (Figura 5-23)

Los mecanilerios farmacológicos que impulsan a em paciente que toma un fármaco con propiedades amipsicóticas a lo largo de la autopista metabolico hacia estos riesgos y más allá se están empezando a comprender abora. El mayor aumenio de peso asociado a algunos agentes puede deberse a acciones en el receptor

de lindamina H. y el receptor de serotorina 5HII., Coando se bloquesin estos receptores, especialotente at mist ic hompo, ios pacientes pueden experimentar. un apmento de peso. Dado que el aumento de pesopuede llevar a la obesidad, la obesidad a la diabetes. y la diabetes a la enfermedad contraca o lo largo de la autopista metabóuca (Figura 5/23), al principio pazecia. inclible que el avanento de pero pudiera expocar todas las demas complicaciones cardioasetabolicas asociadas altratamiento con los fármacos atilizados para la psicogis. que causan un aumento de peso moderado o elevado. Esta puede ser cier o, pero solo en parte, y qui zás sobretodo para aquellos agentes que tienen tanto potentes. propiedades autilitistaminicas, como potentes propiedades antagonistas de 511T ... en particular, clorapida, climzapina y queliapina, así como el antidepresivo inistazapina (que se analiza en el capítulo 7)

Sin embargo, ahora parece que el riesgo cardiometabólico un puede explicarse simplemente por el aumento del apetito y la garancia de peso, cu por las acciones antagonistas en estos dos receptores, aunque ciertamente representen los primeios pasos en la pendiente resbaladiza hacia complicaciones a fanneta son a facilita de la segunda de la necesario per sin pola de estos dos receptores no suponen un gran apetito o aumento de peso asociada a su uso, y muchos otros fármacos que provocar aumento de peso carecen de acciones en estos dos receptores.

Parece que puede haber un segundo mecanismo que actún para catanar aumento de peso, deslipidemia y diabetes, a sabet, el aumento inmediato de la resistencia a la insulina. Esto puede medirae en parte por la elevación de tos niveles de triplicáridos en ayunas y no puede capita a sa sole in let aumento la sistema se or actual podrá ser ese receptor, pero se la potetiza como receptor "X" en el icono del fármaco de la fugura 5-24

Así pues, parece haber un segundo mecanismo de disfunción metabólica distinto del que provoca aumento del apetito y el aumento de peso del mecanismo mecanipor H₁/SHT₂₂. Este resultado foe mesperado cuando se desastollaron todos estos fármacos, y algunos parecen tener este segundo mecanismo (agentes de alto riesgo y riesgo moderado) mientras que otros parecen carecer de él (agentes de bajo riesgo). Basta la fecha, el mecanismo de este numento de la resistencia a la insultata y la elevación de los trig reéridos en ayunas se ha perseguido con abinico, pero atín no se ha identificado. La rápida elevación de los trigicéridos en ayunas tras el inicio de algunos antagonistas D₂/SHT₂₂, y la de los triglicéridos en ayunas (ras la interrapción de dichos fármacos, es

aliamente sugerente de que un mecanismo farmounlogico dезовностою самы ежно сатибиом, антирие ембо надае siendo especulativo, das acciones hipotéticas de agentes con esta acción receptora postulada se muestran en lo Figura % 24, donde el tendo adiposo, el bigado y ol muscula esquelètico desarrollan resistencia a la anultus. en responsta a la administración de ciertos fármacos (por elemplo, tármacos de alto mesgo, pero no los farmacos de hajo mengo "metabólicamente amistoson"), ol menus en determinados pacientes. Sea cual sea el mecanismo de este efecto, está claro que los riglicéridos plasmáticos en avursas y la resustencia a la mudina pueden elevarse significativamente en algunos pocientes que toman ciertos antagonistas 2,/5HT ,, que esto aumento el en 🔒 cardionietalsolico y enueve o estos pacientes a ju jargo de la autopista metabólica (Figura 5-23), y que esto funciona como un paso más en la pendiente. resbatadizo hacia el destino fatal de las eventos cardiovasca ares y la muerte prematura. Esto no ocurre en todos los pacientes que toman algun un agonista D./5HT... pero el desarrollo de este problemo puede dejectarse (Figura 5-25) y puede controlarse cuando se produce (Figura 5-26)

Se sabe que otro problema cardiometabólico pocofrequente pero que supone una amenaza para la vidaestá asociado a los agentes de serotonina/dopamina. para el tratamiento de la pracosis: concretamente, una asociación con la aparición repentina de cetoacidosis. diabético (CAD) o la condición telacionada síndroine -rico hiperasmolar (SHH). El mecanismo de esta complicación está siendo investigado intensamente, y es probablemente complejo y multifactorial. En algunos casos, es posible que los pacientes con resistencia a la insultos, prediabetes o diabetes, que se encuentran en un es a la pel non tenna compensaria el la autopista metabólica (Figura 5-23), cuando se les administra. create diagram tax in a second diagram and a second distinct des or sur debido a con his arche o farmace logicadesconocida. Dado el riesgo de CAD/SHH, es importante conocer la ubicación la ubicación del paciente en la autopota metabólica untes de prescribir fármacos para la psicosis, especialmente si el paciente tiene hiperinsul, nemia, prediabetes o diabetes, Por lo tanto, es importante controlar (Figuras 5-23 y 5-25) y gestionar (Figura 5-26) estos factores de riesgo.

En concreto, hay a menos tres parados en la autoposta un utrono a en las que la como natura congo acto tuonitoricar a un paciente que foma un fármacos para la psicosis (o que utiliza estos mismos fármacos para otras indicaciones, especialmente para la depresión, y genoras sus riesgos cardiometabolicos (Figura 5-23). Esto comienza con el control del peso, el índice de masa corporal y la glucosa en ayuntas para detectar el desarrollo de la diabetes (Figuras 5-23 y 5-25). También significa obtener un valor basal de los niveles de triglicéridos

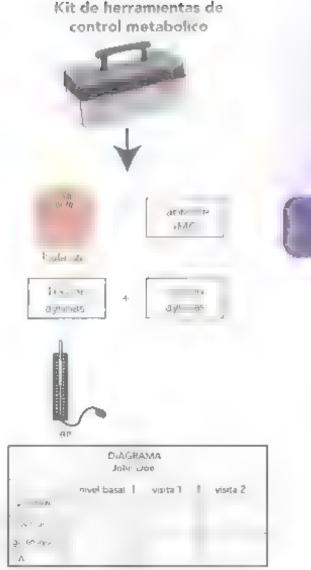


Figure 5-25. ICI de herramientes de control metabólico. El Idi de herramientes de control metabólico del psecularma el organismo de organismo el org

en ayunas y determinar si hay antecedentes familiares de diabetes. La segunda acción a controlar es si estos farmacos están causando o no dissipidentia y numento de la resistencia a la mail na midiendo los niveles de triglicéridos en ayunas antes y después de introducir un agente de serotor ma/dopamina (Figura 5-25). Si el índice de masa corporal o los trigliceridos en ayunas aumentan

Resistencia a la insulina Que puede bacer el psicofarmacologo?

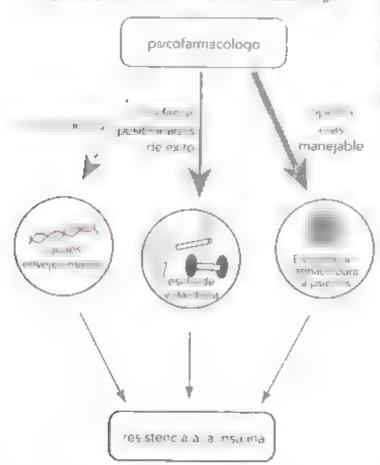


Figure 5. An Ansistencia a la insullina: ¿Que puede incor el psicolarmacólogo? Varius factores enfluyen en el tercho de que un individuo desar olhe tendencia a la insulena, algunos de los cuales son manujables por el psicolarmacólogo y otros no. Los factores de interpables no:

modestamento manejables incluyen el ade vida (por ejemplo, la dista, el ajercado, el (altequenno) una paleofármacon ejercado es mayor relligencia en el manejo che la costror el rellegado por el manejo de la de tratamentos farmacológicos que pueden calplar o ne restatelado a la moderna

significativamente, deberla considerarse el cambio a utrofarmaco de esta clase, especialmente a un fármaco de bajo. cresgo metabólico. En paclerses obesos, con disligademia y en estado prediabêtico o diabético, es especialmente importante controlar la tensión arterial, la giucosa en ayunas y la circunferencia de la cintura antes y después de iniciar un agente serotoninérgico/dopam nérgico. Las mejores practicas consisten en controlar estos parametros. en cualquier persona que tome alguno de estos fármacos. aunque lamentablemente con frecuencia no se hace, especia, mente en pacientes que reciben tratamiento para lo depresión. También demostado a menudo estos mismos pacientes no son controlados por otros efectos secundarios de esta clase, como la discanesta tardía. Sihay una lección que aprender sobre el conocimiezon de la farmacología es que el mecanismo dicta no sólola eficacia, sino también lo seguridad. Con demanada frecuencia estos fármacos son de una manera cuando

se utilizan para la psicosas, con frecuencia en el ámbilo hospitalario, y de otro manera, mucho menos rigurosa, cuando se atilitan para la depresión, a menido en enformos ambanatorios.

Curtasa neme se trata de los mis nos tarmacos independientemente de donde o en quiên se utilicen.

in portante vigilar in presencia de cetoacidosis/
hipercolesterolemia (CAD/SHH), y posiblemente reducir
ese riesgo manteniendo al paciente con un fármaco
para psicosis (o para el humor) con menos riesgo
cardiometabolico. Igualmente, en los pacientes de alto
riesgo, especialmente los que tienen un fallo de las cétulas
B pancreditos potencial o actual, que se manificata
por hiperinsulinemia, prediabetes o diabetes, se puede
de uniar a genoral actual de las cétulas de uniar a genoral de la considera de la raca pero potencialmente lacal CA d'Si III

La capi de herraumentas metabolicas del

o origin es hiistante sencilla (higaari 5-25). Inchire anu que regista quiza tan solo cuntro pamaietros del tempo, especialmente antes y despues de los

micros factores de ciesgo. Estos cuatro parametros son: peso (como metro de masa curporal), trigliceridos en ayunas, plucosa en nyimas y lengión asterial.

La granton de los pacientes con riesgo de enfermedad cardiometabòlica puede ser baste simple también, aunque passentes que ya han desarrollado dislipidentia.

in in the particle of the problem of

per la mitoposta mietabólica hácia sina miserte prematura

aquetan que no son gestionables (por e),, la cargagenético del paciente y la edad).

equellos que son moderadomente gestionables (por ep. cambio de estilo de vida, como dieta, ejercicio y desar de funua:)

y aquellos que son más controlables, concretamente la selección del anapsicótico y quizá el cambio de uno que couse un aumento dei riesgo en un paciente en particular, a uno cuyo control demuestre una reducción de ese riesgo.

Otras opciones para la gestión del sándrome metabólico e su compara de para la gestión del sándrome metabólico e servicionan/dopamina es la prometedora posibilidad de que la co-terapta con otros agentes pueda prevenir el aumento de peso y posibtemente la dishindernia. Es decir, el fármaco antidiabetico metformina ha demostrado en varios estudios que provoca una perdida de peso después de na numento de peso viducido por el fármaco y, lo que es quizas más empresionante, que reduce el aumento de peso cuando se tricia un agente de riesgo metabolico alto o moderado. También se han observado resultados menos consistentes para el anticonvuisivo topiramato. Un nuero agente en el horizonte que puede reducir el aumento de peso inducido por la olanzapina es la combinación del antigonista propio de samidorfano con otanzapina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE A. GUNOS ANTAGONISTAS D, DE PRIMERA GENERACIÓN

Los antagonistas D, originales lonzados hoce aproximadomente hace 70 años se siguen utilizando para tratar la psicosis y aqui se ban seleccionado algunos de

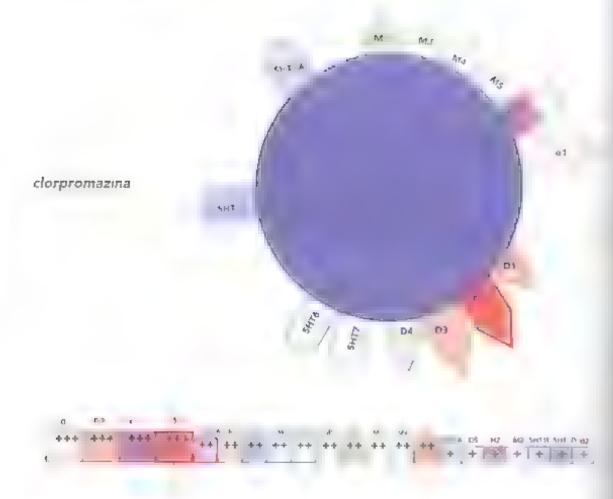
los agentes mas como amente prese itos. Para curactorizar todas los propiedades de unión a los receptores de todos: fos fármacos que tratan la psicosis, mostrames estas. propiedades sumpuñandas comto tiras adhesivas que representantodos los receptores conocidos a los que se une el fármaco en un recuadro por ordeo de emportancia. desde el mas potente en el extremo izquierdo hasia el menos potente en el extremo derrebo (veanse sas Figuras) 5. 27 a 5. 31 para algunos de los antagonistas Di originales, y las figuras posteriores para los otros fármacos para la paicosis). En concreto, las propuedades de unión fasinacologica de cada fármaço pueden representarse como una fila de potencias de sinión semicuantitativas. y de potencias de unión relotivas por orden de rango en nunterosos receptores de neurotransmisores. Estas elleas son conceptuales y no precisamente cuantitativas, puedendiferar de un laporatorio a utro, de una especie a otra de un método a otro método, y los valores de consensopara las propiedades de unión evolucionan con el tiempo. La unión mas potente (mayor afinidad) se muestra a la raquiento del valor para el receptor D_e, que se indica conuna línea vertical de guntos, la umón menos potente (menor afinidad) se amiestra a la derecha.

Los formacos utilizados para el tratamiento de la pascasis aon, ain diada, aos más complicados de la pasculurmocología, si no de toda la medicina, y este anétodo deberia proporcionar al loctor una rápida comprensión semicuantitativa de las propiedodes farmacologías individuates de dos docenas de farmacos diferentes utilizados para tratar la paicosis, y cómo se coruparados con todos los denuis fármacos que tratan la pascusis de un vistazo.

Los antagonistas/agonistas parciares de doparaira 2 sucher se a mitado e ana a se a mitado e assera que al menos el 60-80% de intereceptores D, sean ocupados. Por lo tanta, todos los receptores a la taquierda de D, en las distintas figuras de estos fármacos están ocupados a un nivel del 60% o más en los paveles de dosaficación de los antipatedicos. Los receptores mostrados a la derecha de D, en estas figuras de estos fármacos individuales están ocupados a un nivel inferior al 60% en niveles de dosificación de antipacóticos. Sólo aquellos receptores con afinidad a D los probable que estén ocupados a un nável inferior al 60% en dos compados a un nável inferior al 60% en dos compados a un nável inferior al 60% en los miveles de dosificación de los antipacióticos, y quizá no tengan acciones relevantes a dosta existados como las utilizados para tratar la depresión.

Clorpromazina

Uno de um primeros agentes con propiedades antagonistas D₂ pora tratar la psicosis es la clorpromazina, de la clase quimica de las fenotiazinas. Originalmente se denominaba "Largacid", para andicar que tenta um gran número de acciones, pero no se sabía que ninguna de sus acciones estuviera vinculada a un receptor específico. Esta "grandes acciones" se muestran en la Figura 5-27, y además del antagonismo terapétitico D₂ la chorpromazina tiene númerosas acciones sobre los receptores asociados



Pedil format ológico y de unios de la clorprometina. Es nuejo a explesenta al linne est cualda ey del densamiento actual sob e las impledados de uniós de actorprometra a actual sob e las impledados de uniós de actorprometra a actualdo en municipal de la adendira, o n. D. y H. y tambiento de actionos en municipal de debejo més domo se munistra. Como su ede con locio dos agentes abalizados en este aprillo, a propiodades de altigo varian en gran medida con la terrora y de un laborationo a otro se estan femigrando y actualizando constantementa.

a sedución (antagonismo muscarínto), os, e histamánico), así como otros efectos secundarios (veanse las Figuras 5-8 y 5-13). La clorpromazina se prescribe a menudo para aprovechar su sedación en pacientes para los que resulta propicio, especialmente a como piazu por vin oral o como inyección mitromuscular de corta duración para tratar lo agitación o un empeoramiento repention de la psicosia, a menudo refortando otro fármaco de la misma clase que se ad ministre a diarrio.

Flufenazina

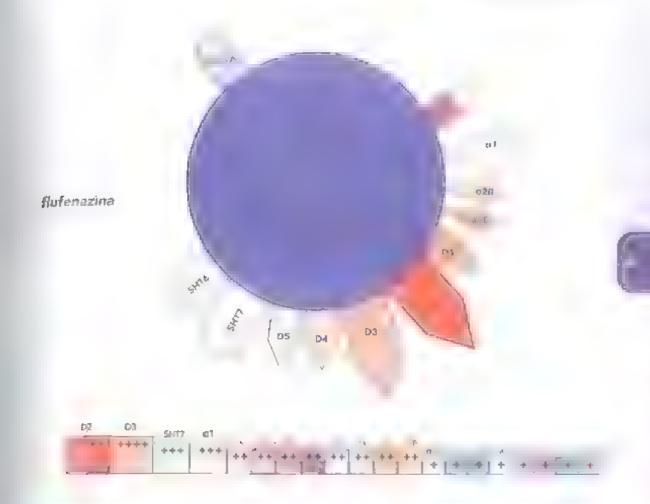
Este agente es otra fenotiazina, aunque más potente que la clerpromazina y menos sedante (Figura 5-28). Tiene formulaciones de acción corta y de acción prolongado y es uno de los agentes para los que puede ser útil la munitorización de los niveles plasmáticos del fármaco.

Haloperidol

Haloperidol (Figura 5-29) en non de los antagonistas D₂ más potentes, y menos sedante que otros. También tiene formulaciones de acción corta y protongada para facilitar se uso y también es uso de los agentes para los que puede ser útil la momitorización de los niveles plasmáticos del fármaco.

Sulpanda

Sulpirida (Figura 5-30) tiene propiedades de antagonista D₁ y, como es de esperar, suele provocas efectos secundações



Perfit faranticologico y de uman de Rufanarina E, la figura represença un consenço e infinatoro del quensamiento actual.

Ser apperar la filla de la filla de la filla Anciena de al apperar la figura en del analizar en la completa de apperar la figura de consenta de la completa de apperar la consenta de la consenta de la consenta de la consenta de conse

mutores y elevación de prolaction a las dosis habituales de autipolóticos. Sin embango, particularmente a dosis más bajos, puede ser un poco activador, y tener eficació pora los síntomas negativos de la esquienfrensa y para la depresión por raiones poco claras. Las acciones de los antagonistas/ agonistas parciales de la doparatito 3 en depresión se amilican en el Capítulo 7 sobre tratamientos de los trastornos del humos: y ésta es una posible explicación (véase la Figura 5-30). Sulpicida sigue siendo una opción popular para el tratamiento de la psicosia en passes fuera de EU. UU., como Reino Unido, ya que puede ser mejor tolerada que algunos de los otros agentes D., originales.

Amsulpride

Art isulprida (Figura 5-31) es estructuralmente amilar a sulprida (Figura 5-30) y se desamulló y comercializó fuera

de Estados Unados. Algunos datos predifucos injusties sugieren que podría ser más selectivo pura los receptores. dopaminérgicos mesolumbicos/mesoestriatales que para los receptores doparninérgicos regroestriatales y, por tamo, podría tener una menor propensión a efectos secundarios motores a dosis antipsicóticas. Hay informes sobre la eficacia. de amisulpoida para los sintomas negativos de la esquizofrenia. y la depresión a dosis inferiores a las atilizadas para tratar los strituritos positivos de la psicosis. Amisulprida tiene algunas acciones antagonistas de la D, y algunas antagonistas debiles. de la 5HT , lo que puede explicar los aintomas negativos y las acciones antideprestvas (Figura 5-31). Las acciones antidepresivas del amagonismo D/agonismo parcial y el antagonismo SHT, se tratan en el Capítalo 7. El isómem. activo de amisulprido está en ensayos climoos iruciales para su posible desarrollo en Estados Unidos.

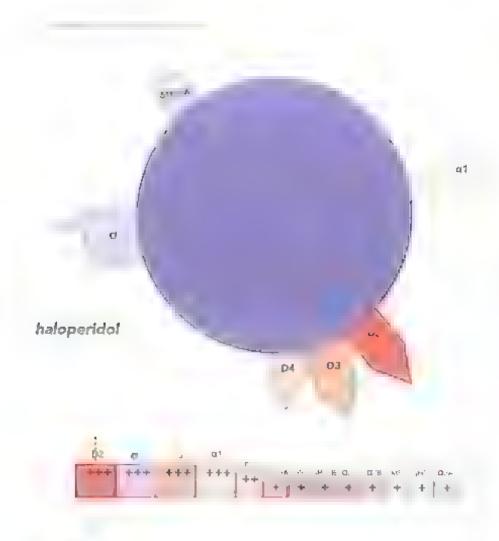
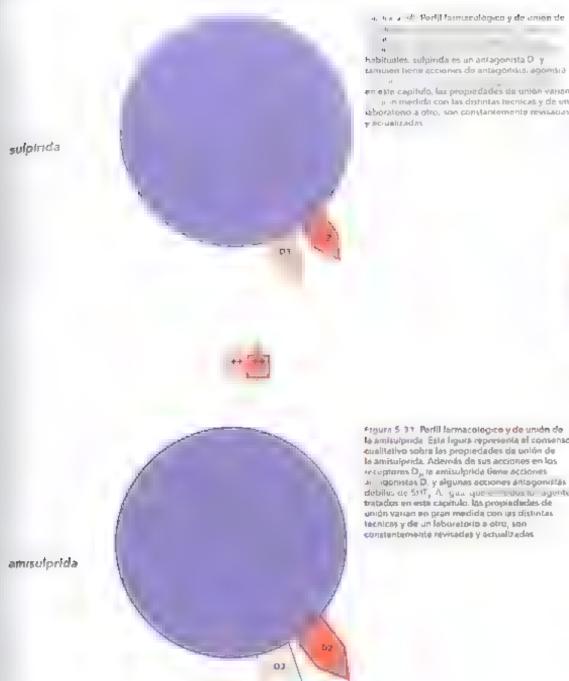


Figura 5-29 Perfil farmacologico y de unión de haloperido. Esta ogua septesenta un consenso qualitativo de igensamiento actual aver la della propie fades de anioni de halope in di Halipperido se despeto en operato en pues accepto en pues acceptos en pues acceptos en pues acceptos en pues acceptos en puesta accepto en pue

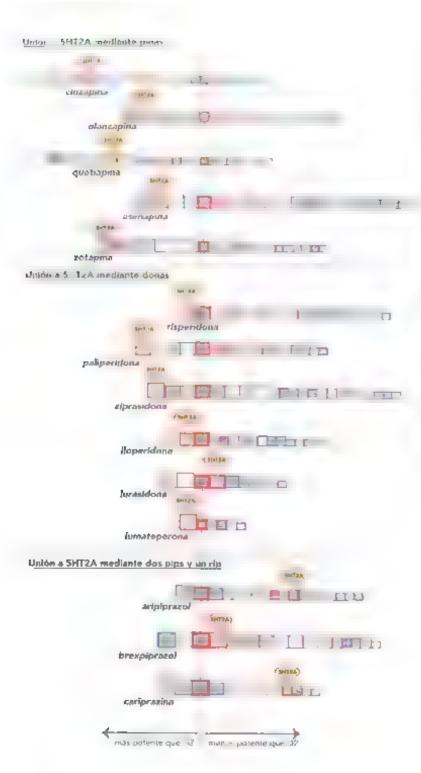
UNA VISIÓN GENERAL
DE LAS PROPIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE LOS
ANTAGONISTAS INDIVIDUALES
DE 5HT₂₄/D₂ Y DE LOS
AGONISTAS PARCIALES DE
D₂/5HT₃₄: LAS PINAS, MUCHAS
DONAS Y UNA RONA, DOS PIPS
Y UN RIP

Hemos establecido que las propiedades de los aetagonistas/agonistas paretales D, pueden explicar la eficacia de los antipuediticos para síntomas positivos, así como anuchos efectos secundarios de los fármacos.

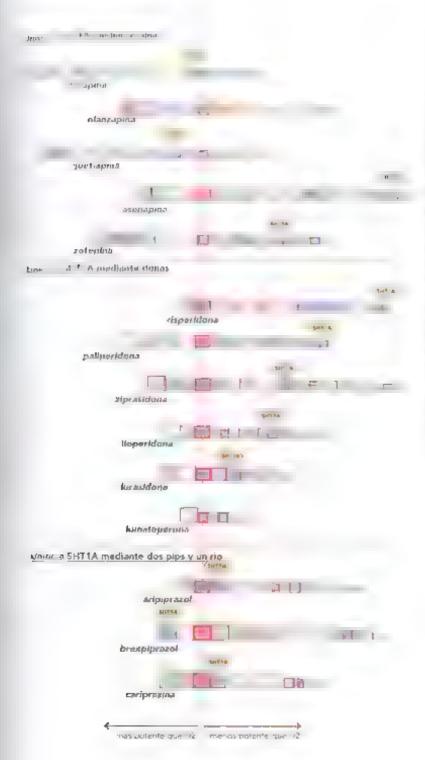
utilizados para tratar fa psicosis. Las propiedades antagonistas de SHT_{1,2} y/o agonistas parciales de SHT_{1,2} poueden ayudar a explicar la propensión a los efectos secunducios motores y a la elevación de la profactina, así como la potencial mejora terapéutica de los sintomas positivos, negativos, deprestivos y cognitivos. Sin embargo, las cuntribuciones de estas propiedades a cada agente individual attarado para tratar la psicosis son bostante variables. Tal como hizimos anteriormente para los antagonistas D₂ originales, lambién caracterizamos todas las propiedades de unión al receptor de los fármacos D₂/SHT₂/SHT₃, mediante tiras de unión que representas todos los receptores conocidos a los que se une cada fármaco como un recuadro por receptor, ordenados desde el más potente a la inquierda hasta el mesos potente a la derecha (véanse las Figuras 5-32 hasta



en este capitulo, las propiedades de unión varian pilos medida con las distintas receicas y de un aboratono a otro, son constantemente revisadas Figure 5-33. Perfil fermacologico y de umón de la amisulprida. Esta liguita representa al comenzo ca alliatro sobra les propiedades da unión de la amisulprida. Además de sus acciones en los receptores D_a la amisulprida tiene acciones an igonistas D. y algunas acciones antagonistas debilas de 511°, A. g.a. que el lidua la agentes tratados en esti capítulo. Ila propiadades de sente acciones antagonistas de sente acciones acciones actual de sente acciones antagonistas de sente acciones acciones actual de sente acciones acciones actual de sente acciones acciones actual de sente acciones accione unión varias en gran medida con las distintas tecnicos y de un laboratorio a otro, son constentemente nevicadas y octualizadas.



		51 T 1/2		
11-11	14	- In		
^			411	
μ		· '	41	
		11		
p.				
H d	H4 16		1019	
rat .	y a 0	- 9 11	- Io	
neth.	а рыге	de en	lı .	
ted	il.		- 11	
H to to		at V	_	
- 1	5.0	pp d a		
0550	- Aleja	12111.54	11.77	
4.5	11. **	· he do	11	
sterior de	արդես) է	e limbe put	ahaste	
		res del cui		
		eu dona		
T3	at pro-	- mm - 5	111) r	
Jun 11	P	at pile	II "	
	del lik	1:1:		
por	1141	it by en	a F	
0750° 20	30 (0)	1171"	e in a	
		Tr.	500	
101 11		2011 0		
			10.	
		cina and	בחני	
		11 415		
	11-11-1	-		
	оп П п	20 1000		
res a	10%-CL .		.19	
		driver light		
		4401 -		
450, 000	potent a	at edupto		
5H q9	не и пектер	no: J a Imilia en		
TILLS	- bages -	insilia en		
		Au.		
		die 100 mag		
		- in dead		
		e prexb/bi		
		cus an ami	Jidrii .	
Acebin u	26			



t pro a 5-33 Melen a 5HT pot farmaces para tenta la percentia. Aque se insestra una representación graba de los peritirs de unión de los antipsicosos atípicos. (A) La clesapua y la quatriplas, as unas con mas potencia al recupior 3HT poque al receptor D_p, mientras que la

	11-121		11. 11	
	11-11		- 11	
r _i ,	P 1		11-11	411
	40.5		- 11	
· 15	1000	0.	1/21E-1(d)	
Ip.	101		4-4-4	espekterbe
	2.40	•	101	1617 -91
	7F-4.		E at pt	-1
h	11-17	3	41-11	-51150
	pil r		11 11 11	
	201			11"
.r·	25,000		11 11/1	mer rent)
141	at ittiti		173-4-11	
h	P		a b	1,1
	11		Р И р	11.11
lı	en der in	4-	10 3 -0	
10			an 100 TO	100
	. mrt		a benen	
	1911			
di .	ph 16		11-11-	r 455
0 3	ır.			o the ex
pr .	gus offi		и разил	- relativa
A	- II		101	r at the la
				0.40-3450
			raver de	
				annos 2
				or data.
				to be let to
				811 1 1211 OF
potentas que D _e en la dececha. La				
unión en 5HT , (ver Figura 5-32) se indica mediante ah recuedro				
				cuadro
naran	ja alrec	led	07	

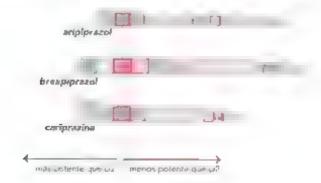




fishibición de la racija action de monulinha mediante donas y una comi

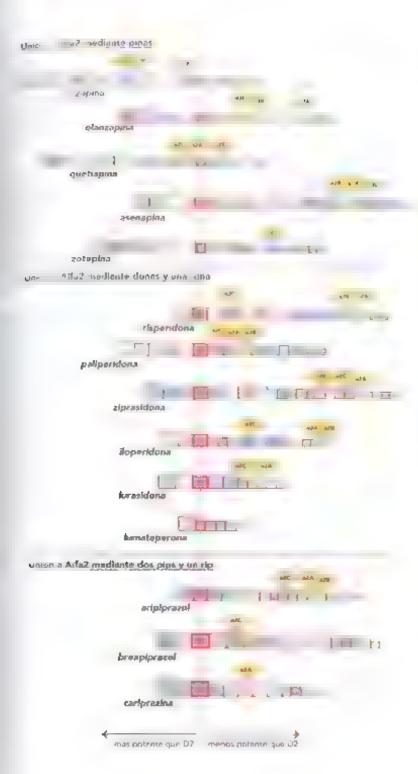


inhibición de la recaptación de monoamine mediante dos gips y un rip



i sa del transportados de monocentras por tus farmecos villandos para tratacia

g1.		4	and the state of
		1	11-15
	11		
Įı .	11	- II	-11
lı .	r A	- 4	
l ^a	11 12		hug
H II	B H P	Ippliet 10,00	
11-	d, day to		1411
	11 (1-	Ir II	954
PI.	. Itr. F	71 1 1 7	100
que e	PERCENT.	and another Electrical	v
6 '11	0.000	1 1 1 1 17	ander.
P 12			fq
,	14.31.4	19 7:4-	
Time	arr at 0	0.00 2 .00	
		of the second	III - 60 II -
at .	0.04	ilia .	
	4 5		
	Urair a	anadalases i	T w
		unu a	
	de .	d b	
191 17	F17.11 .	a b quit b	
	Carr	at ste	
		1145-1445 Z	
lu.		MIG V as a	MIGH
		414474	
		wantif tes de	
		a potenti in	r
		est and so h	
		frit 19 to	
		2 00 40 -	
		dades ne o ii	
100	41-3141	litterate of	to the
.rlqtiP	91-1641915	und)	mijm
		i di dana awa 3	
CO 60	h abiec -	ae. Se a 💎	2610
		a space an	
		the Hill state	- 10
	ora La re-		mase
		ndica or u	0
recuad	io namnja	almdettor	



or a title game 41 heart a m 30,10 - 17 4 1 11 1: Ir d It It to ig dire Provided June 12 31 1: 101 Call Sant m. godge differenciates 50 L H 1 415 Not and this grinding of 6 partition of a profession of my a seatign a quie of the egation E 1 .1. срани виби augot a se on a to meep on to a shire and the contract of ве зразн opinios coencilo asserta wide receptor empto u w वित्रण का प्रदेशकों। वर्षात का ग्राह्म कुला के किया ग्राह्म mater become on the property potent a que l'ecept n'ul b are a large of our arter of epi fre n in oddy poor har the eighborn in Descripción de igratir y Cada rocción de note l'opuesenta una pergeocapt as on its year amplify in para dar de ser iar o e lejan ia perencia de a son dina propiedad fer fer it et ur and nurch à polinia dal le a toria attribución ex sindar de Kombettica Corchi posición refleja la política enrelation con las otras propiedades do anion do espirator da tinea puntoar a nomal acasessa. e martro de acian del se epide de logiamina 2 Dil con las principadados de anion que los mas potente que Dia la aqui ende y les que ou menos potente que a la la derecha La unior la 5HF , vease la Figura 5-32 se indica con un racionates agranga altridedo



there is a second -tilli 10.1 To a supply see grant to the state of portiles de umán de los iátinacos etilizados para tratar la palcosos. Ar Todas los "pinan" se timen a los receptores D_p pero con diferences artes to a residence at d to determine professional di terromatica i emba a a lun a inc c serve P e a sulo 11 11 11 b Early soly apipia c fair if retrieved to the first man 16 . 10 to totalia a reasit a que rece e de mor del grada la Cada la acirci de las toget toward to nectacine mean Just now altropa a technic p drista i to to so as of an 936.9 the great and the K to the letter a later to the la porte i la entre i un con laatras propiedades de inion de menikli a. . . a flura - si mani si pi alatraviers as to be enderto a light (D), on elegar protects terms and one of the control of the c to mean professional professional and the second sec Se snow a libit un revuadro nararya. alregedor



y = 4.5 %. Unité à la madainte farmacon para tratai la patroglé. Aque se muestre una repretentación guifica de tos partitos de unión de los.

11	- 11	111	11
	- Ir	11 5	HIL
. 11	artta	12-111	911
11	101.10	9.16.16	1.37
d*	p n		
	4		e luca
9.0	h .	11	· 10 m.
q.	агере оса	terter	e u
diame	not do en	Table 18	in Belyice
		- 11	- 11
111	oa dere a	the arms	D 150
· [1	. 25	
F.,	1.	10.	113
141	15[11:51	de de	
	141	first	
207	ustra de	alur 'L	5 CH a
Ilia L-	note and a	to particular to	or use
	aut ,	- 11	11 41
191920	AP II II	r p	1-1
10	Flerin . r	dr	a_9_9.
Ide!	a 1016	continue.	97 (1.54)
44	-colorer	1 Ki "	of an ingle
1dt	1111	ii s gaiste	-1
let.	91' 11 (63	4 (1 4)	or nation
ae	Bubbe e	300000	La IITES
prome	atsa var - 1	do divis	r at
-0	to a rate of the	95(14)	77-16
prog.	no sukco	anior ger	entrope s
po en	tos que D	a ta orque	erda y tas
			P-

que empre compe en la alemante de la companiona del companiona del companiona del companiona del companiona

rechadro naranju alrededo:

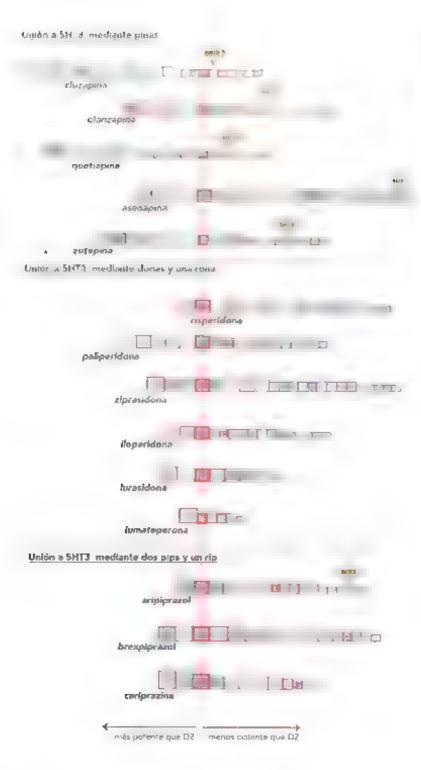
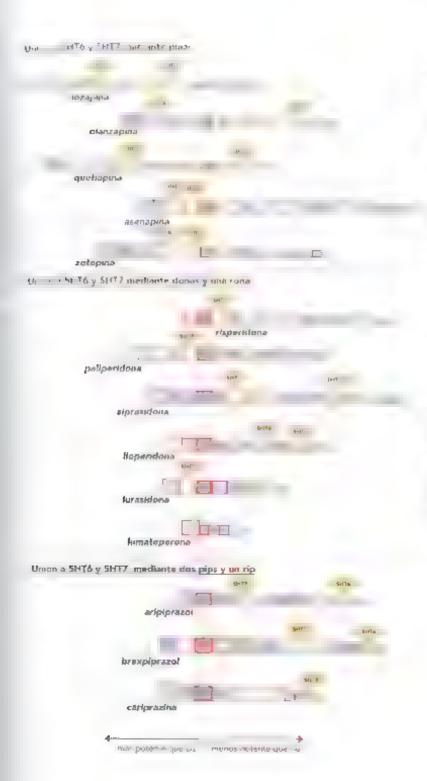
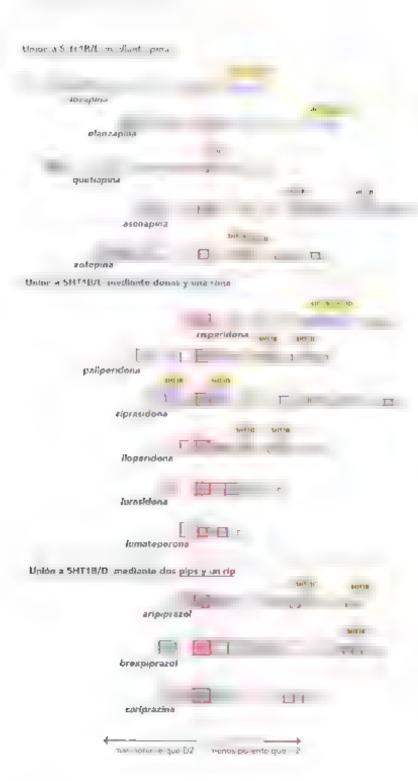


Figura 5-35 Unión a 5HT, por fármacos utilizados pará tratas la psecosa. Aqui se muestra una representación visual de los perfues tiple observes when give given the trans or ded diller photo Tra de ar timas y tray here. tratal manufacture of the professional 51 en se del afangers a from contraga SHE Description ac grafte Carta - a trulo - in deligion ad refu d kg arrae y as these the growth enteque o not as de adops or nate so os es e o el amano nicho a ple el esta o una estada a qui esta mereba por ia providi in relte a la potorio al relation con as oblat proping and done dest sales purdencia santi la las aspeciale eprophical for dopposition 2 of the epithological for all and the company of the más potentes que D, a la requierda. A 194 dies 200 meuer bojaujer des D, a le dereche. Le unión a 5HT, Ivêase la Figura 5-12) se Indica con un recuadro naranja.

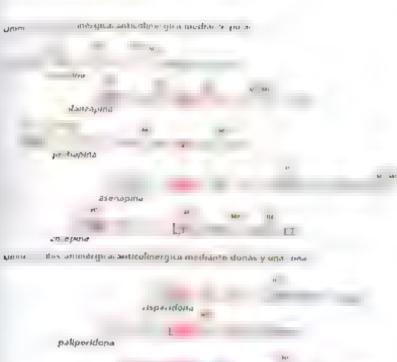


411 1: -Mal ti li utilizados para trater la procesia (vor Figure 5.1), (A) Closopina. циплория, аконарию у котерии heapp una potencia mayor o minilar para e receptor SHT un northperapole con el recoptor D., mientran que cluzapine, dienzapine, asanapina y zolepina tlanen una potencia mayor o similai pava el spreptor SHT, an comparación con el 1 6 8 m per pero polir reseno serio y reresidone se unen potentemente er receptor 5HT7 Do hecho, garper approx At the Side you are r_b andr du a grange . Ar y'd my'r 4 013 (6 20) (6 3) 3 SHT as a remany to call mayor the mayor the first ter first pr 5 spring CHAIR OLDS OFFI HARMEN TOS proper as the atomic to a conto one right as a controlle on the (n et a e transaction of the demand privilega de la Beptella de la la la la la pulencia er leiac a una escala erannoa de Konte lus que a presión e teja a liteta les infastion les ancientes en acceptantes de la contraction purities veitins at aviess at полужа в доране и 12 на не рекомбалисти потедом ог may prove a give to us ign ends y his que en miène potentique. Din nue celhi en en nin a 5-7 when the pulse of seconds a gre un recuedro neranja



ept in 5-40. Union a SHT_{ship} por Chroneous unflandos para trafala patcosis. Aqui se muestra una гергазенчастая длябых ав Гоз purfiles de unión de los fármaços utilizados para tratar la precousor aping (y n a 1 p n 4 n 5 c filled the second e di dina. Bus e dena of Department And the deep telling in uplane and on map mag million 16 % professor year it they tog fed F is again; in regarders. e gree along the gree real in a gra a the sample ter ej-Can. surface to the same for my control stage to constant to de repuis adles a open a d6 min like in they exist sell denir e lamado aido a a cinercia e tentro a sua sea a faturi de Figure 7 as page viction on Ribina. a patencia en lejacion con le arras propaeda tes se unigo so se to the second of a average a process of a second of the secon que son com potencia que E is reported an electric and the second of th

se indir a librion recoadro na anja-

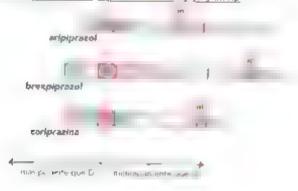


Iloperidona

Investidona

Investidona

Unior antihistaminargica/anticolinergica mediante dos pios y un rip



1 5 6 1 thron det in taggetangustandifen li de ma 11 41 tratar la paicnais. Aqui se mueste . 5 H H 9 0 m. Ne In re del. nerg y produters: Spirit s tion on one flavore sprout a stra-TEN F 19-1 the same of 11 . off attention of the option of may Margan Se 1000 idema appears a alprasidona a Roperidona tiene: clorto potencio para los recuptores H, (C) El elipipement, el brespipioni y leading to the same of the s return of the same protection nue a to nute of the section of the Open a six he , alread area cuar to do entison a ma produce or your anny poter la du imion de la la pressid tes de n'el amano indica o Acceptable of the State of the State of и о абристии еди pur elleja a olje na en refu i o on ar los propiedades de en i donar a maios la singa Sundeady virus arration and aceptor de dopamina 2 (D.), con les propiedades de unión que son más potentes que D, a la sequiarda y list que son menos patemes que D, a la divinche. La unión a SHT, lyesse in Figura 5-32) se mdica con all recupidno parança



- 3-42 Umás Alfa- ve | I | F | 1 Grant. h.P de no рага таки и рысоки. (A) La clocapina, le quellapina y la PREPARED IN BUILDING to a second of the second d and 17 11 yes it which to the perspored. - pulper some da te bin de de dipe que pop of ellipses only specified a ser don шил сов таухи роговся фие aceptor O, (C, El angigrado) breapipeatory la on a male sum cierta posentia de miser nos st it it plan to 4c this to the car and providing unir e soca la poste codet e sulleyan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el camaño indico se potenção en ndarion market artified is Kushenbas que a l'estopor retieja la prime la sinciena l'indica a often are greaterned in the property la macci la linga contenua ve tegli officeress a receptor to topal ima? (D_i), con las propordades de usión. que son más patentes que D, a la lequierda y las que son menos potentes que D_s a la derecha. La unión a SHT_{As} (véasa la Figura 5- ₂₂ se indica con un recuadro naranja.

U

rag.

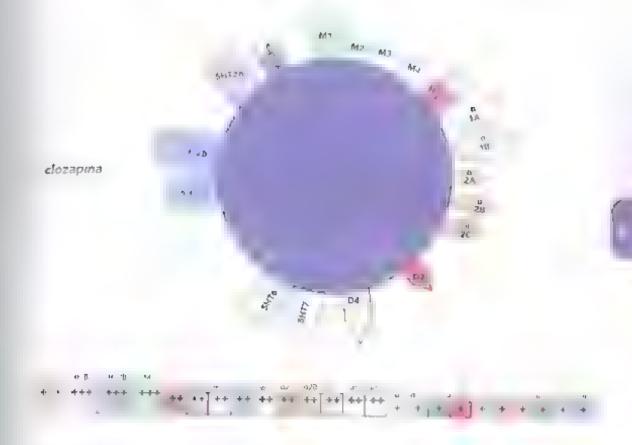
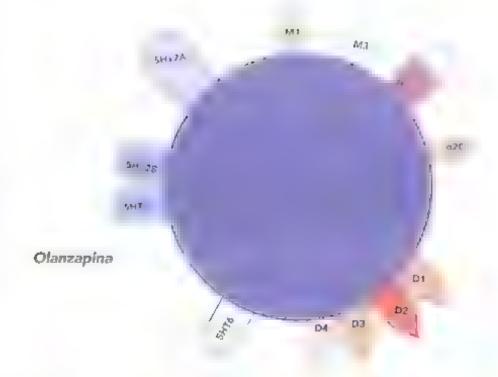


Figure 5-4.1 Parfé farmecológico y de motor de la closapina. Esta figure presenta un consumo cualitativo del persamiento octual sobre los propreciades de simón de la closapina. Ademas del artiagonismo prifigi70 se han admitificado otras muchas propreciades de sintém para la closapina, siendo la mayoria mas potentes que qui mitira el recupitor D. Se desconoce com de estas contribuye una esperamient una do la closapina o a sia electros secundarios enclusivos en qual recome moner o persona en los estas contribuyes a antido an proprio dantes de unidos en la contribuye de grando de estas contribuyes a antidos enclusivos en qual recome de estas contribuyes en antidos enclusivos en qual recome de estas contribuyes en antidos enclusivos en qual recome en entre de estas contribuyes en antidos enclusivos en qual recome en entre de estas contribuyes en antidos enclusivos en qual recome en entre de estas contribuyes en antidos enclusivos enclusivos en qual recome entre de entre de

(a 5-63). Estas propiedades farmacológicas de unión se representan de nuevo como una fila de potencias de unión relativa seraicuantitativa y por orden de rango en numerosos receptores de neurogransmisores, destacando en cada figura un receptor específico, de modo que se pueden comparar de un vistazo las potencias de unión relativas de todos los fármacos. Lo unión más potente (mayor afinidad) se muestra a la tequierda del valor para el receptor D_y, que a su vez se indica con una línea de puntos vertical: la unión menos potente (menor afinidad) se muestra a la derecha.

Determinar si todos los farmacas para sa psicosis deben pertenecer a una sola clase, o a un número reducido de clases, o si cada fármaco debe ser tratado de forma única, es un poco como la famosa cita del gran jugador de béisbol Yogi Berra, cuando le preguntaron si él y su hijo evan muy parecidos. Hizo una pausa, reflexionó un poco y luego respondió: "Si, pero emesiras simulitudes son diferentes". Lo mismo podría decurse de todos estos fármacos utilizados para trotar la pricosis (y el tamor, véase el Capítulo 7). En argunos aspectos son muy parecidos, pero en jurachos aspectos sus similitudes son diferentes!

Futonces, ¿en que se parecen? Empezando por las porencias relauvias de la da uno de escis agentes para los receptores SHT₂₄ en compatación con los receptores D₂, el lector puede ver a simple vista en la Figura 5-32 que casi todos los agentes amestran la umón a SHT₂₄ a la inquierda de la amón a D₂ lo que significa que estos fármacos con SHT₂₄ a la inquierda tienen inayor afinidad o los receptores SHT₂₄ que a los receptores SHT₂₄ que a los receptores D₂, incluso más a los receptores SHT₂₄ que a los receptores D₂.

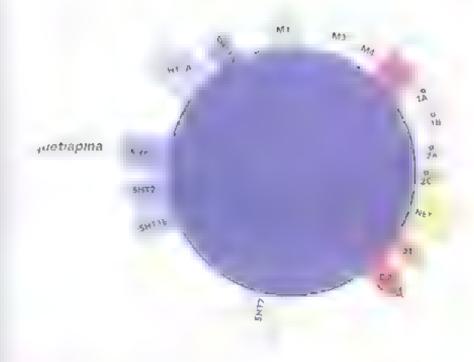




4.4. Perfit farmaçulação y da amon de la exactaparia. Esta figura lefteja ef los amentes lantanço e el morpe de porte de cumin de la exactação. La claricação de se el material progressiva de la exactação de la el material porte de la material progressiva de la exactaparia del exactaparia de la exactaparia del exac

Las escepciones son los agontistas parciales D₂, pero estos fármacos muestram una potencia comparable para los receptores 5HT₁₆ y D₃ (Figura 5-33). Sin embargo, los autogonistas D₃ con potentes propiedades para los 5HT₁₆ no aucien tener una gran afinidad a los receptores 5HT₁₆ (comparar los fármacos de la Figura 5-32 con los mismos fármacos de la Figura 5-33 por sus propiedades 5HT₁₆ (rente a sus propiedades 5HT₁₆). Tal vez eso no importe realmente. Recordemos que muchas de las mismos acciones del antagonismo 5HT₁₆ (véase la discusión anterior y las Figuras 5-17 y 5-22). Sin embargo, no hay

dos fármacos etactamente iguales y es de esperar que sus propiedades climcas viacuadas a SHT_{1,2} y SHT_{1,4} también puedan ser diferentes, aunque esencialmente todos los fármacos enumerados tienen antagonismo SHT_{1,4}, agonismo parcial SHT_{1,4}, o ambos, al menos en cierto grado. Un ejemplo de cómo los fármacos que tienen potentes propiedades antagonistas del SHT_{1,4} diferen entre sí, es la observación de que cuanto mayor es la separación de la umón a SHT_{1,4} de la inquierda de D₂), menor será la ocupación secesaria del receptor D₂, para un efecto antipsaciónco, lo que explica





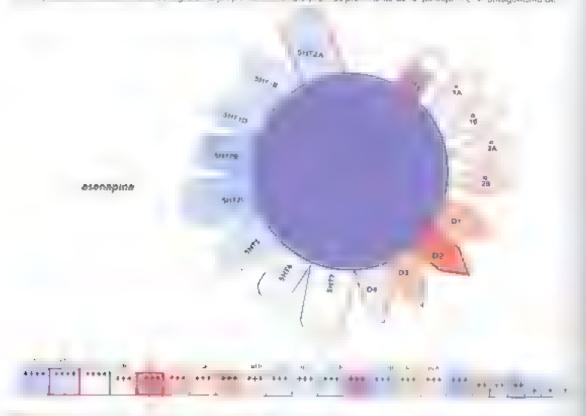
* Jeuns principalmente debida e la ropoparazione dei metabolito de la quetapora

por que los estudios muestran que los que tienen da mayor seporación (a sober lumateperono, quetrapina y elocapina) cambién tienen la ocupación D, más baja a dosis antipsicóticas, de hecho inferior al 60%. Tal vez toda esta discusión sea sólo una forma elegante de decir que los medicomentos para tratar la psacosis son todos iguales pero sus similitudes son diferentes.

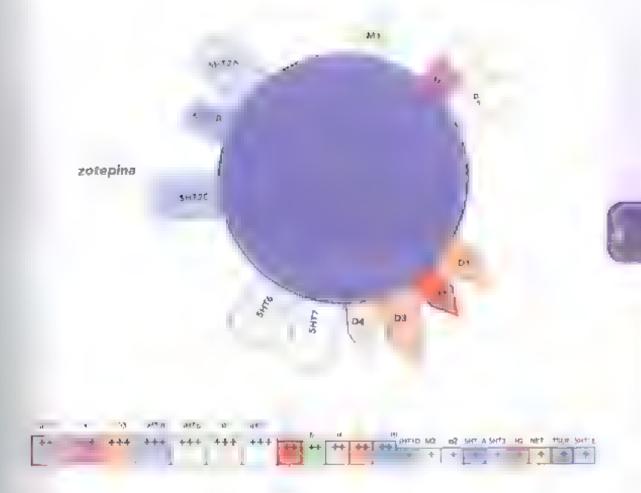
So lo que es igual en estos fármacos es la unión a D₁ y algun geado de unión o los receptores SHT₂₄ o SHT₂₄, alues dónde ocaban las simultudes. Estos diversos agentes nenen muchisimas propiedades farmacologicas aparte de la unión a los receptores de doparistra y serotonista, y estas propiedades farmacológicas adicionales se ismestran en las siguientes nueve figuras (Figuras S-34 a 5-42). Las siete primeras permítea compurar visualmente tos supuestos meconismos antidepresivos mencionados anteriormente y que se discutirán en detalle en el Capitulo 7. Por ejemplo, las diversas propiedades de los receptores vinculadas a las acciones antidepresivas postuladas en las siguientes figuras.



Politice monifices quotiagona a filterer is closer sus propresentes in union to a probability and processor result as closes empleada. A closes antipoloxicios (esidedi, harte 800 mg/dia), faige inprovide en recitare unión europara in antiprocesa de la liberar de la recitar de la liberar de la recitar de la liberar de la recitar de la liberar de la li



Find 4 Partitionated by the innovider assertable as the state of the content of t



Perform macelogico y de unión de la congruna. Esca figura relingual - risando cualidades a dual sobrer as propuedades de la la roter ma Sul propredades de antagonista 5 tr⁴, y II pueder con liburial autreceto le ces libit projectimis de antagonista H₂ y adrenérgico di pueder contribue a redavico y las propredades de antagonista 5H⁺. SH⁺ sugle en una passible oficació para los sintomas del humos. Al igual que en el resto de agentes i arados en extello, en vito los propiedades de union varion en gran medida con las distintas tácnicas y do un iaboratorio a otro, son constantemente revisadas y estualizadas

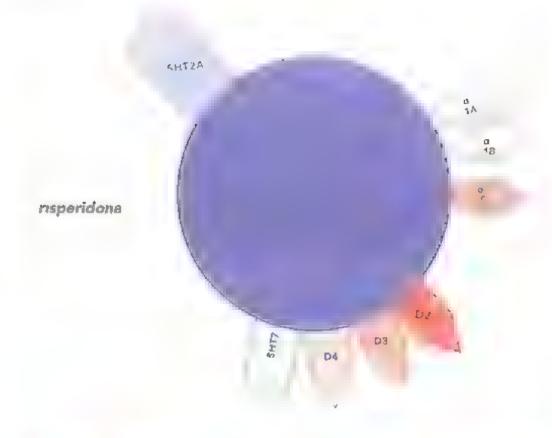
Proptedudes de bloqueo de la recaptación de monoamusa (Figura 5-34) Antagonismo O., (Figura 5-35) Antagonismo parcial/agonismo parcial D, (Figura 5-36) Antagonismo 5HT (Figura 5-17) Antagonismo de SHT, (Figura 5-38) Antagonismo de SHT, y SHT, (Figura 5-39) Antagonismo de SHT_{abre} (Figura 5-40) Asimismo, las distantas propiedades de umón de los receptores teóricamente relacionadas con los efectos

sécundacios se muestran en estas figuras:

Antibistaminico y auticolinergico (Figura 5-41),

Antagonismo et, (Figura 5-42).

El objetivo de estas figuras que muestran todas estas propiedades de umón es poder ver las diferencias entre estos fármaços, qui como las similitudes. Los agentes individuales tienen mecanismos bastante diferentes teóricamente vinculados a las acciones antidepresivas, lo que puede explicar por qué algunos están indicados. para la depresión unipular o bipolar y otros no: y también por qué algunos pacientes pueden responder a un farmaço de este grupo y otros no. Otra forma de ayudar al rector en esta hazaña de la elección a través de dos docenas de medicamentos complicados, y para hacerlo-





en la 49 Porfit farmacologico y de unión de la rispendona. Esta figura retiga al consenso qualitativo actuar sobre las propiedades de nige de la laperitiona fina propiedades de nige de la laperitiona fina propiedades de antique de la laperitiona per la lacer la decretar la lacer la lacer la decretar la lacer la decretar la lacer la decretar la lacer la

mas pretado, consiste en agas 2, conser per grapos peculiares.

uis pinas (peeus) muchus donas y unu cona dos pips y un rip

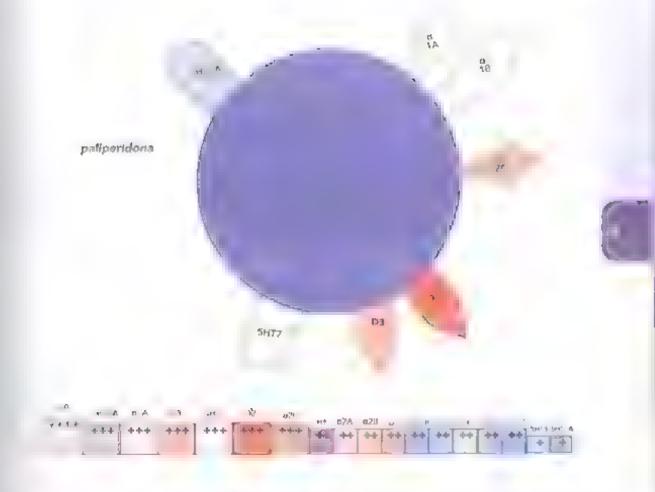
Los componentes de cada uno de los resignipos ya da sistema que cados de esta manera e mais rigo no sistema 12 a 5-42 y a tora ofrecentos o la breve descripción de cada agente.

nid vult ai en cada uno de est ist resigrupos para intental facistar e aprendizares retencion de sus características

Les pinas

Closapina

a clorajum, original e 43, es aimpramente recon e ada por su eficació cicamo etres la majorista para la psicasis falian, por in que es el patron oto, en cuanto a eficacia

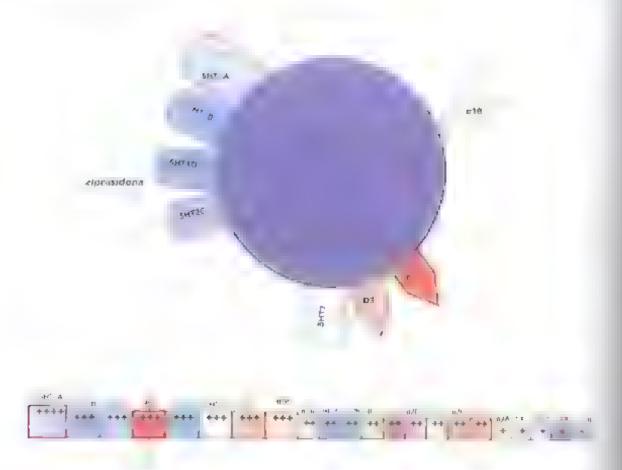


Peril farmacologico y de unión de la patiperidona. Esta figura relleja el consenso qualifativo actual sobre las propredades de la las pariperidos el metra el metra de la spiritoria de la propredades de unión varian en gran medida los asignificaciones de unión varian en gran medida los asignificaciones y de un laborationo el otroj son constantemente revetadas y actualizadas.

en esquizofrenia. La ciozapina es también el único antipsicotico que se ha documentado que teduce el nespo de suicidio en la esquizofrenia y puede tener un titolo particular en el tratamiento de la agresividad y la violencia en los pacientes psicóticos. Se desconoce a que propiedad farmacológica se debe esta eficacia incjorada de la clozapina, pero es poco probable que nea el antogonismo D₂, ya que a dosis terapéuticas la ciozapina ocupa menos receptores D₂ que los otros fármacos que tratan la psicosis. Probablemente, funciona por un mecanismo desconocido pero que no implica D₂. Los pavientes tratados con clozapina poeden experimentar decisionalmente un "despeviar" (en el senhido de Oliver Sachs), curacterizado por un retorno a un nivel cosi normal de nivel de funcionamiento cognitivo,

onterpersonal y vicaciónal, y no xóto una mejora significativa de los sintomas positivos de la psicosis, aunque esto es, desafortunadamente, raro. El hecho de que puedan observarse despertares sin embargo, da esperanza a la posibilidad de un estado de bienestar en la esquizofrenta mediante una combinación adecuada de meganismos formacológicos.

En cuarsto a los efectos secundarios, la clozapina provoca pocos síntomas motores, no parece causar discursos facilitas e puede ser eficaz e el tratarniento de esta condición; además, tampoco eleva la prolactina. Esta es la buena noticia. La mala noticia es que la clozapina tiene algunos efectos secundarios únicos (Tahla 5-2), y la prescripción eficaz de clozapina implica la capacidad de manejar estos efectos



risota 5.5. Perfil farmanniógico y de unión de la ripranidana. Esta figura refleja oi consenso lugir ativo actos sobre las propieríades de unión de la zerrasidona Esta loniquesto no prince lenguas as acualmentación de la zerrasidona testa loniquesto no prince lenguas as acualmentación de la esistencia a la inselina las zerrasidona tampono tiene mochas de las propiedades farma diógicos relacionadas con sedal lon agoliticativa. Como en indostra a propiedades farma diógicos relacionadas con sedal lon agoliticativa. Como en indostra a propiedades de unión varian en gran medida con sel distintas tecnicas y do un laborato il la loni propiedades y constitución de la contractiva de unión varian en gran medida con sel distintas tecnicas y do un laborato il la loni propiedades y ectualizadas.

secundarios si surgen. Ina complicación del tratamiento con curzapina que pone en resgrit la vida y en ocasines es minta les la neutropen la forque requiere que los pacientes teagan un controi de sus recuentos sanguíneos. Jurante el tratamiento.

La clozapina tambien presenta do mayor hesgo de convu siones, especialmente a dossa atas. (Tania 5-2, Proede ser may reclaide mene un mayor riesgo de minocardatos y se asocia di mamento de peso y, posiblemente, el mayor mesgo cardiometabolico entre los fármacos para la parcinis. La clorapina tambier puede provocar una sanvación excesiva que puede mitigarse con un tratamiento pro-colinèrgico o inclusio con riyecciones de tomas hortanica locapinas para los 1450s graves. Por lo tanto, la clozapina puede fener la mayor eficacia, pero tambien

el mayor número de efectos secundarios emire los anopsicóticos al picos

ship 5. Efectos sucundanos de la dozephia que requieren una gestion experta.

Neul openia

Especialment of the application

Set with mit der that more ter

Sialorrea

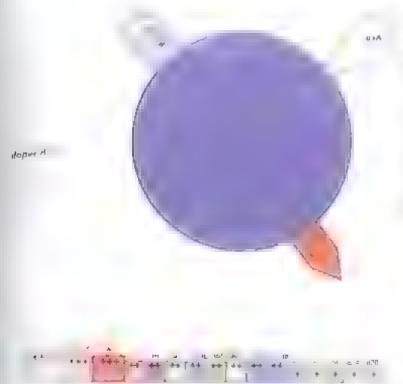
Convulsiones

Aumenio de poso e si superna hiperglu es al

Mid ardris raidir mopalia nel representat

Take the analysis are entropy

anteinos siemicos serositis



11 1 -10 Just ... tos perfiles de unión farmountórara osas simples y se acorca a un antegonisto. de surotonina departina (ASD) Sus otras propiedades larmacologicas prominentes so basso en su potente entegonismis is, que podriu ser responsable del resgo de hipotensión ortostábica, pero um ser podina contribuir e su bajo nesgo de SEP Ar igual que los otros agentes tratados en este capitulo, les propiedades de unión varian en gran medida con us distintas termicas y de un laborarodo a ofter: 10th contributionship revised as V

to an

Debido a estos riesgos de efectos secundarios, la cloxapura no se considera un tratamiento de prignera tinea, pero se atiliza cuando otros antipsicóticos fallan. Los mecanismos de la clorapina para causar neutropenza y muocarditis se desconocen por completo; el aumento: de peso poede estar parcialmente relacionado con aupotente bioquéo de los receptores de historina H. y. SHT, (Figura 5-43). La sedación está probablemente on in potente a lagon suis de los receptores muscartances M., H., y ct., adrenergious (Figuras 5-8, 4 El bioques muscarinica pro- ado la noien puede cutant una salivación excesiva, especialmente a dosis elevadas, así como extrefarmento grave que puede conducir a la obstrucción intestinal, especialmente si se administra de forma concomitante con otros agentes inticolmèrgicos, como benxtropina, a otros fármacos para psicosts con potentes propiedades anticolinergicas, como cloreromazina.

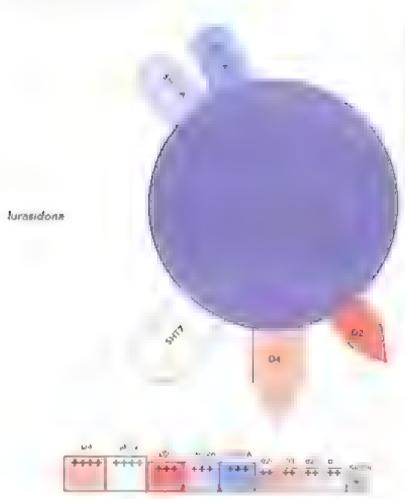
Debido a estos efectos secundarios y a la molestia de tos hemogramas, el uso de la clorapusa es limitado en la práctica clínica, y probablemente demastado dado el número de pactentes con respuestas anadecuadas a los otros fármacos para la paicosis. Para reducir un obstáculo logis 100 y pragmático del uso de la clorapina, ahora se

cuento con un sistema de mondorización sanguinea en el centro de salud, con un pinchazo en el dedo en lugar de una extracción de sangre pudiendose realizar un análisialocar en lugar de enviarre, a un abosación repine

F. importante no per ler et arte de come prescrib r y para quién, y como acevar y gestionar los efectos securida los y a que la closar na siglic siendo ona potente y desgraciadamente infrantilizada antervención terapética para muchos pocientes. La monitorización terapética de los niveles piasmáticos del fármaco puede ser de gran ayuda para encontrar la dosis adecuada de clozapina. Este fármico específico constituye todo un tema en si mismo y, por ello, el autor ha coescrito un usanual sobre cómo utilizar la clozapina que el tector puede consultar para conocer más detalles (Meyer y Stahl, The Closapina Handbook).

Ofanzapina

La olanzapina (Figura S-44) es un antagonista de los receptores SHT₂₄ y D₂₂ y aunque no ha demostrado ser tao eficaz como la flozapi va para la psicosis, se considera simpliantente (por experiencia clínica más que por los ensayos elfucos definitivos) como el siguiente agente más eficaz, con al menos un poco más de eficacia que los demás



Per il 4 Inch y de sustán de la turasufona. Estafigura representa el consuesto qualitativo dei pensamiento actuali sobre las propredados de unión de la teratidone. La litrasidoria tiene un perfit pt pt (f) une con más potencia al receptor D_a cuyos afectos aun no se comprenden bien y ai receptor SHT, to que podria wintomas cognitivos y sueño. Al igual que en el resta de agentes presentados en asce capitule, las propiedades de residit torrior ets gran medicia con tax distintes técnicas y de un laboratorio a otro: son constantemente revisadas y autunlicadas

de esta clase, excepto la clozapara. También tiene un mayor mesgo de efectos secundarios metabólicos. La olanzapara tiende a otilizarse en dosts mas altas que las originalmente estudiadas y oprobadas para su comercialización, especialmente cuando se guía por los niveles plasmáticos del fármaco, ya que el uso climos sugiere que las dosts más altas pueden tener una mayor eficacia, especialmente en pacientes que no hais respondido a otros medicamentos para la paceiste o a la olanzapara a dosts más bajas.

La clanzapina está aprobada para la esquizofrenio y para mantener la respuesta en la esquizofrenia (a partir de los 13 años) para la agitación asociada a la esquizofrenia o a la mania bipolar (intransiscular), mania bipolar aguda/mania bipolar agoda/mania mista y mantenimiento (a partir de 13 años), y en combinación con fluoretina para la depresión bipolar y para la depresión unipolar resistente al tratamiento. (em EF, UU). Tal vez las propiedades untagonistas 5HT... con propiedades antagonistas ot, más débiles (véanse las Figuras 5-35 y 5-37 y también la Figura 5-44), especialmente cuando se combinan con las propiedades untagonistas 5HT_{ac} del artidepresivo fluoxetima (véase el Capitalo 7 sobre los tratamientos de los tragtornos. del humor), pueden explicar alganos aspectos de la olantupina en la depresión unipolar y bipotar. La olanzapina està disponible como comprimido neal desintegrable, como invección intramiscular aguda y como depot intramascular de acción prolongada de 4 semanas. Existe una formulación inhalada para uso: rápido en fine de desarrollo climico. Como ya se ha mencionado, la planzaguna también se encuentra en la última fase de las pruebas clínicas con el antagunista p-opicide samidorfano para mitigar el aumento de pesa y as alternationes metabolicas.



unión de la luma inperena

Parlil laumacotócko

distintas literaturas y de le la le le obre, son constantemente revisadas y se unit, acia:

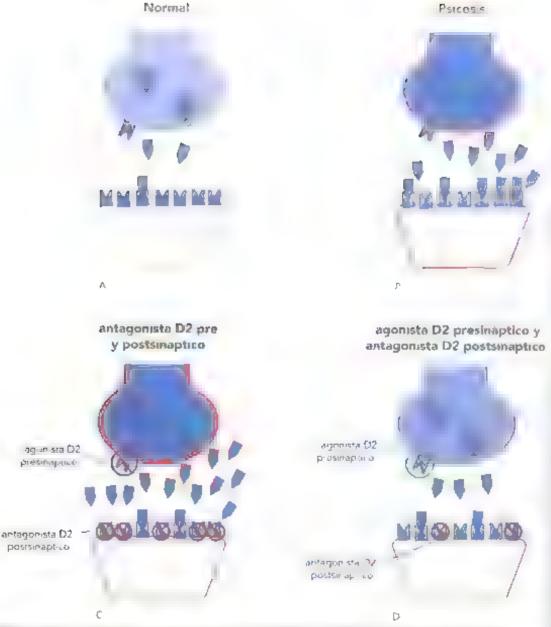
Quetrapina

La que sapara (Ergura 5-45) es un antagonista de ins receptores de servionina 5HT₂₈ y los receptores. de dopamana D., pero tiene varias propiedades farmacniogicas diferenciadoras, especialmente a diferentes dosts. Las acciones formacológicas netas de la quetrapina se deben en realidad a las acciones farmacologicas combinadas, no sólo de la propiaquebapina sign también de so metabolito activo, la norquetiapina (la Figura 5-45 suma las acciones netas de quel apina y norquellapina). La norquellapina tiene propiedades farmaculógicas únicas en comparación con la quetrapina, especialmente la unhibición del Iransportador de noradrenalina (NAT) (es decir, la midibación de la recaptación de noradrenadas) (Figura-5-34), pero también, combinada con el fármaco principal quettapura, tiene antagonismo 5HT, (Figura 5-39), 5HT,

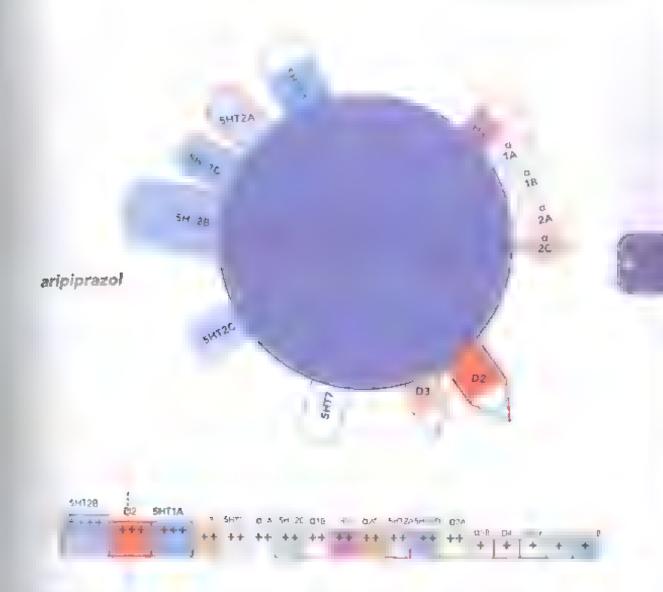
nguro 5-37) y ct. (Figuro 5-35) y un agonista parcial de SHT., (Figuro 5-33), todo lo cual paede contribuir al perfil clínico general de la quetiapina, especialmente a sui sóbidos efectos ao ideprestivos. Así pues, la quetiapina tiene un conjunto enuy complejo de propiedades de union a muchos receptores de neurotransmisores, muchos con trayor potencia que el receptor D₁, y ento puede explicar por qué este farmaco parece ser mucho más que un simple medicamento para la psicosis. De hecho, a.

igual que los demás agentes de esta clase, la quetiapina se prescribe reacho más a menodo para indunciones distintas a la psicosis, frecuentemente como hipoótico para el insomnio, como medicamento para la depresión, para la ansiedad para la psicosis en la cofermedad de Paridisson, o como complemento para psicosis con otros fármacos 5HT₁₀/5HT₁₀/D₂

El cuento de la dosificación de quetrapina sigue el relato de Ricitus de oro y tas tres ontas (Figura 5-46). Para psicasis, la quetiapina es un *Papó aso* de 800 mg. Para depresión. la quetiapina es ana Maint asa de 300 mg. Para insumbio. quetrapina es el Casto de 50 mg. Empezando por el Osito, solo son relevantes las propiedades de antón más potentes de la quetapina, en el extremo requierdo de la franja de la parte inferior de la Figura 5-45, especialmente las propiedades antihistaminicas H, (véase fambién Figura 5-41). Las doses currespondientes al Osito, no están aprobadas para uso como hipnótico y esta puede resultar una opción con riesgos metabólicos: por eso nose considera como opción de primera linea para el sucilo. A esta dosis, hipotétacamente la cantidad de receptores 5HT., o NAT bioqueados para la eficacia antidepresiva es insuficiente, también es ansuficiente la ocupación de los receptores D, para la eficacia antipsicónica.



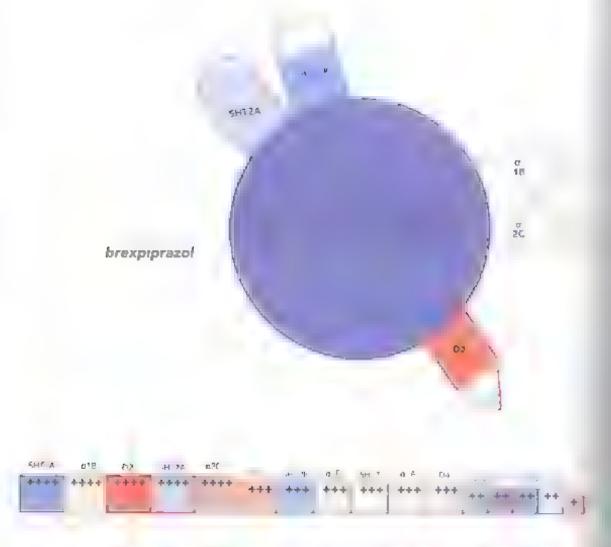
Fin. 5.55 unida de receptoras de disparama 2 pre y posisinápticos. A Los recuptores Diastan prosentes tanto pre como por strapticionente la unida de la disparama a facto de explater el inhibitoria (8° En a jar los hay una uneva no de la limites y al desta ros se disparama to que conduce a orimula de neceja va telle individura. Di consintápir va 1° Ciula la jar la de un arriago mai Di briquese ante to receptores Di premaptiros a liberatoria. Di briquese ante to receptores Di premaptiros de sintencia que aumenta va ristá a liberatoria de doparama el brioquese total de los receptores Di políticos sintencial el el di rista indica de doparama el brioquese total de los receptores Di políticos sintencial el el di rista indica de doparama a funcionente de la final de la considerada el el di rista de los receptores Di políticos el mais consecuente de los receptores Di personaptivos Esto significa de los receptores Di presumptivos Esto significa que receptores de la macione de doparama y a esta dismisuada.



Perfit farmacologico y de umon del arriprorazol. Esta rigura relieja el consenso rusariativo actual sobre las propredades de sonio de prova o Ella riprorazol de la agonista par rai en el cerco pre Dinar que ella agonista información de prova o Ella riprorazol de la cerco de la compositación de la ella de la cerco de la compositación de la prova o mais de la Ella de la cerco de la cerco de la actual de la cerco del de la cerco del de la cerco del la cerco del la cerco de la cerco de la cerco del la cerco del

As we have ell range de silling tiene soi dus
de les diepresons en la depreso no d'ombinar
arior d'ismos va explicados simultà reamente
be le les la combinación de estes lipe appendos
anno dis quinente d'a la le despréson de l'openio de
norale da mediante parabbicción de la recapitación

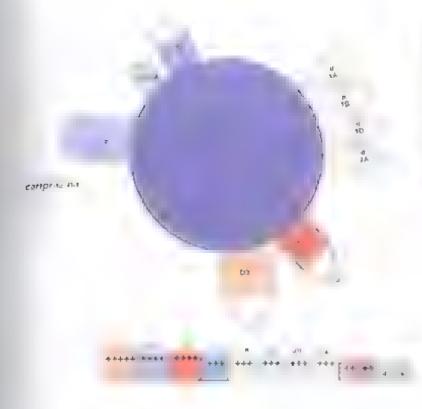
de noradrenalnia agonis ne pare a de sel e selle e selle e selle e selle e ante el antagen sone de selle e sessionara emperante el antagen sone de selle e seguine 2 para est escaunte e usificaciones de toures estos mecanismos an alterresivos. Espos a mente cuantas se com a non con unh bidores selectivos de la recapitación de



Final of Portil farmacológico y de unión do brespipraso. Esta figura refle a el consenso que retivo actual sobre las propiedades de unión de atemptado y fibral a como impunera con al como proceso de maio entre como entre e

serotomina (ISRS)/(inhibidores de la recapitación de serotomina noradrenamina (IRSN) habita acciones monouminergicas tripies al aumentar la serotomina, 4 noradrezialina y la dopamina al tiempo que se tratan los sintomas del insomnio y anxiedad por la acción ani histaminica (Pegura 5-45). Le quetiapina está aprobada (en EE.UU) tanto para la depresión bipolar como para aumentar el efecto de los ISRS/IRSN en la depresión umpolar que no responden suficientemente a estos fármacos.

Por último, Papá Oso representa 800 mg de quetiapina, lo que satura compietamente los receptores de histamana kl, y 5HT_M continuamente en ambos casos, pero theoe una ocupación más inconsistente por encima del 60% para los receptores D_p, especialmente entre dosis. La quetiapina está aprobada tanto para la esquizofrenia/mantenimiento de la esquizofrenia (a partir de los 13 años) y puro la manta/manta mixia y el mantenimiento (a partir de los 10 años). La farmacología de la quetinpina sugiere que se utiliza más a menudo en la depresión y el manmio que



a, usa á sit Partil formacológico y a u la fa fasanpeachar Essa ligina

sóbre las propiedades de unviside la carquiacha. La caripracha liene potentos accionais sobre los receptures O_V Sell _a O_V Sell _a concellativa menos afrodad a Sell _a y H. En realidad tiene mayor afrontad al receptos O_V que la deporamia. Al igual que en el resco de los agentes transdos en estre capitulo, las propiedades de unión varian en gran medida con la écrita y de un laboratorio a que, por constantenente revisados y en estre o

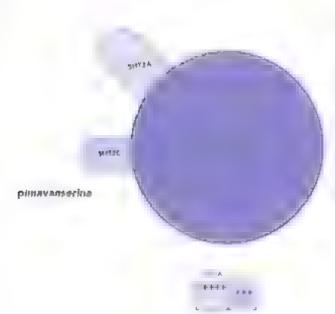
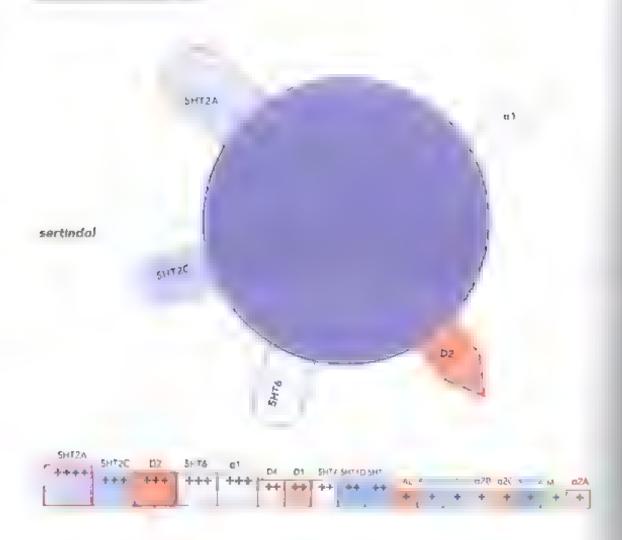


Figura 5-59 Perfil farmacológico y de unión de la pimaransedna. Esta figura representa el conservio cuolitativo sobre las pimaranserina. La pimaranserina es el unico fármaco conocido con eficocia antipaleótica probacia que no se une a los receptores D₁. En cambio, feene un potente antagonismo SH1, (a veces liamado agonismo unverso) con una acción amagonismo unverso de laboratorio a cincia en este capítulo, las propiedades de unión varian en gian mechda con la tricnica y de un laboratorio a cinci, son constantemente revisadas y actividades



El anta - 60 Perill lamacològico y de unión del sertindol. Esta ligura rollique el comienzo, uabitativo artual sobre las propriedades de unión del sertindol. Sus potiones artugnos sona gobistas sobre los receptores — profesor and four a algunos de los efectos les unida los del sertindol. Au igual que en todos los antipucóficos tratados en este capitalo. Em propriedades de unión variam en gran medidar, ou las distintas tócnicas y de un laboratorio a otro, son constantemente revisadas y actualidades.

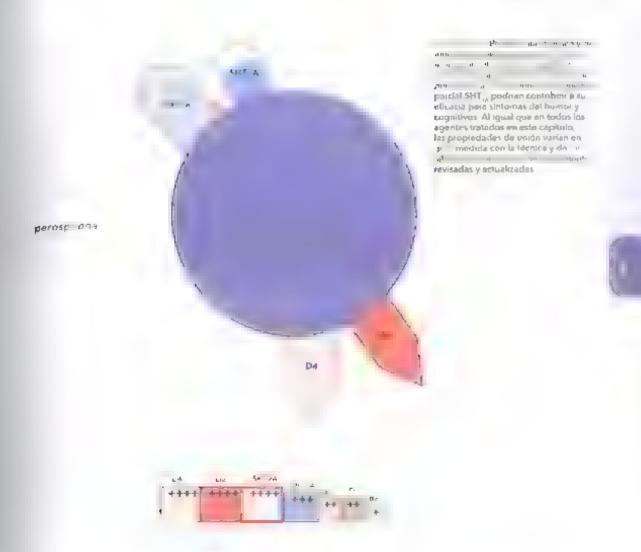
en psicosis. La quetiapasa no causa prácticamente aungún efecto secundario motor ni elevaciones de prolactina. Sin embargo, presenta un ricago moderado de aumento de peso y alteraciones metabólicas.

Asanapina

La asenupina (Figura 5-47) tiene una estructuro química relacionada con el antidepresivo mirtazapua y comparte varias le las propiedades de onion la macologi, a de martazapua, especialmente el antagonismo SHT $_{\rm ax}$ SHT $_{\rm ax}$ H $_{\rm i}$ y α_p además de mochas otras propiedades que la mirtazapian do herie, especialmente el antagonismo D $_{\rm i}$ así como las acciones sobre muchos subtipos adicionales

de receptores de serutorica (Figura S-47). Esto augrere que la asenapion tendrta acciones antideprestvas, pero sólo se bao demostrado acciones antipsicóticas/ antimaniacas. La asenapina es inusual, en cuanto a que se administra como formulación sublingual, ya que no se absorbe ai se ingiere. La superficie de la caridad oral para la absorción oral limita el tamaño de la dosis, por lo que la asenapina se toma generalmente dos reces al día a pesar de su prolongada vida media.

Dado que la asenapista se absorbe rápidamente por via sublingual, alcanzando rápidos niveles máximos del fármaco, a diferencia de otras formulaciones que simplemente se disuelven rápidamente en la boca pero



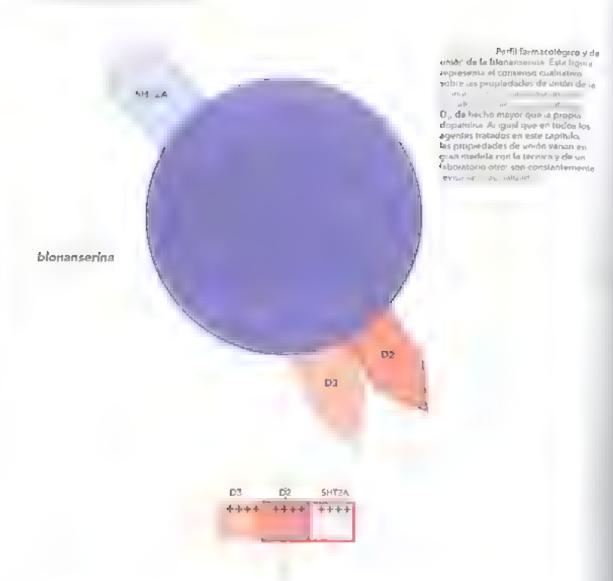
son seguidas de una absorción retardada (por ejemplo, los preparados de olanzapina de disolución oral

de olanzapiso), la asenapino puede utinzame como antipucòtico oral de acción rápida PRN (según necesidad) como compiemento o top ap para algunos pacientes sin recurrir a la inyección. Un efecto secundano de la administración sublingual en algunos pacientes es la hipoestesia oral, además, los pacientes no pueden comer ni beber durante los 10 mantios siguientes a la administración sublingual para evitar que el farmaco pase al estómago, donde no se absorbe. La asenapina puede ser technic, especialmente en la primera dosis, y tiene una propensión moderada al aumento de peso, alteraciones metabólicas o efectos secundarios rotores. Está aprobado

para la esquizofrema/mantenimiento en adultos y en EE.UU. para la mania bipolar (a partir de los 10 años) También está disponable en una formulación transdémuca.

Zotepina

La zotepina (Figura 5-48) está disponible en lapón y Europa pero no en Estados Unidos. La zotepina tiene propiedades de antagonista SHT_{3A} y D_p y no es tampopular como otros fármacos para la pucosas porque tiene que administrame tres veces ai día. Puede haber un riesgo elevado de convulsiones. La zotepina es un antagonista de SHT_{3A} os, y SHT_{3A} y agonista parcial débide los receptores SHT_{3A} así como un debú inhibidor de la recaptación de noradzenalina (NAT), sugiriendo



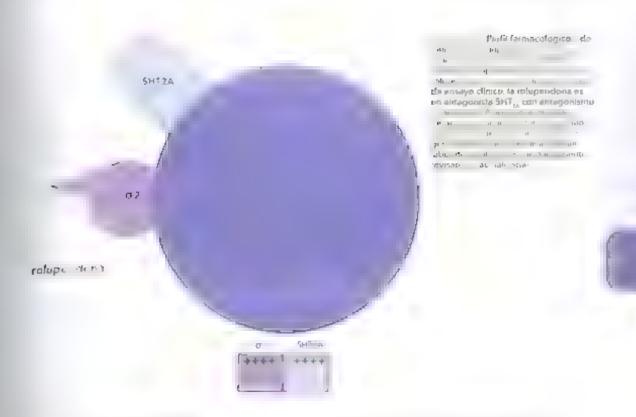
putenciales efectos an idepresivos que no han sido bien establecidos aún en los ensayos clímicos.

Muchas Donas y una Rona

Risperidona

La rispendona (Figura S 49) es la "dona" original y tiene una estructura quantica y perfil diferente a las pinas (comparar pinas y donas en la Figura 5-32). La risperidona ha favorecido usos en esquizofrenia/mantenamiento (a partir de los 13 años) y manta hipolac/mantenamiento (a partir de los 10 años). Algunos prefieren este agente para nitios y adolescentes en particular, ya que también está aprobado para el tratantiento de la irritabilidad asociada al trastorno autista, que incluye sintornas de agresividad

hacia tos demás, autolesiones deliberadas, rabietas y cambios de humor rapidos (5-16 años). La risperidora en dosts hajas se utiliza ocasionalmente "fuera de ficha" para el controvertido (por una advertencia de seguridad de "recuadro negro") intamiento de la agitación y la psicosis asociadas o la demencia. Esta práctica puede ir descenciendo a medida que se aprueban otros fármacos en fase de desarrollo para esta indicacióa. La risperidora está disponible en fórmulas inyectables en depot a largo plazo que duran 2 ó 4 semanas y puede ser úti, para controtar los niveles plasmáticos de la risperidona y su metabolito activo, la paliperidona, especialmente para guiar la dosificación de los pucientes que reciben inyecciones de fármacos depot a largo plazo y que



son resistences al tratamiento. Jambien existe una formulación de la visperidona en comprimidos orales desintegrables y en liquido.

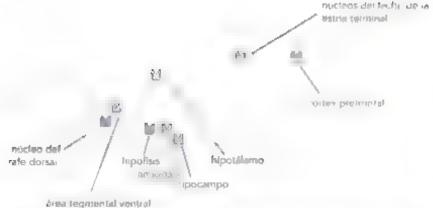
Aurigue o risperidona tiene anos efectos secundarios motores mas o menos reducidos con dosis menores, ejeva fos niveles de profactina incluso a dosis basas. La rispendona tiene um moderado riesgo de aumento de peso y dislipidemia. El aumento de peso puede ser un problema especialmente en los unhos

Palipendona.

La pa speridona, el metabolito activo de la risperidona, ex familien conocido como 9-litoroxo risperidona y, aligual que la cisperidona presente antagonismo de los receptores SHT₂₃ y D₂ (Figura 5-50). See embargo, hay una diferencia farmacocinética entre la risperidona y la paliperidona: a diferencia de la risperidona, la paliperidona no se metaboliza hepaticamente, sino que Si elimosoción se busa en la excreción uninaria y purlo que tiene pocas interacciones farmacocaréticas con piros medicamentos. Otra diferencia farmacocinética esque la forma oral de paliperidona se sum mistra en una tormosación de liberación prolongada, mientras que la risperidona no. Esto cambia algunas de los características Citticas de la paliperidona respecto a la rispendona, un hecho que na siempre ha sido bieza reconnecido y que Puede llevar a una infradosificación de la paliperidona.

oral. La liberación oral prolongada significa que la paliperidona tólo necesita administrative una vez al día, mientras que la insperidona, sobre todo duando se inicia el tratamiento, y especialmente en quios o ancianos, puede ser necesario administraria dos reces ul día para evitar la redación y el oriostátismo. Una efector secundarios de la risperidona pueden estar relacionados en parte con la rúpida velocidad de absorción y las dosis máximos más elevadas con una mayor fluctuación del nivel del farmaco que lleva a una menor duración de la acción, propiedades que se eliminan con la fornulación de liberación controlada de la paliperidona.

A pesar de la similitud de las características de unión al receptor de patiperidona y risperidona, la paliperidona tiende a ser más tolerable, con menos sedación, menos orientatismo y menos efectos secundarios motores, amajor, esto se nasa en la experienta a climica a recido no y no en estudios clímicos comparativos. La pariperidona presenta un riesgo moderado de aumento de peso y problemas metabólicos. La pariperidona entá aprobada especificamente para la esquizofrema/mantenimiento (a partir de los 12 años). La principal ventajo de lo partir de los 12 años). La principal ventajo de lo partir de los fice de dosificar y tiene una formulación de 1 mes y 3 eneses, se están realizando estudios para una formulación de 6 meses, se están realizando estudios para una formulación de 6 meses, se están realizando estudios para una formulación de 6 meses, se están realizando estudios para una formulación de 6 meses, se están realizando estudios para una formulación de 6 meses. Puede ser uta moncorezar los



constitution the reservoir a consider a arminal traza type (RAC). To recomme a line part of the constitution of the constitut

eneste a com tel una la reserva el cada el RANTE, a antica se de la la la cada de la la la cada de la la cada de la cada

triveles plasmàticos del fármaco para guar la dosaficación, especialmente en el cam de los pacientes qui excitor invecciones nepot a large mazo y que son resiscentes al tratamiento.

Ziprasidona

La ziprassiona (Figura 5-51) es un antagonista de 111-74. Un copa ya merpal caracteristica anterecendora es que tiene poca o ranguna proponisto a aumento de peso o alteraciones metabolicas. Sin embargo, es de acción corta, requiere más de una dasta al día y debe tomorse con a mentos. Las preocupaciones anteriores de la prolongación poligrosa del QTc pos la ziprassidona parecen ser exageradas. A diferencia de la floperadona, la zotepana, sertindol y amisulprida, la amissidona de causa prolongación del QTc dependiente de la doste, y pocos fármacos tienen el potencial de aumentas los níveles plasmáticos de ziprasidona, La ziprasidona tiene una formulación de dostificación intramuscular para uso rápido en casos urgentes. Está aprobada en esquizofrenta/mantenimiento y en manta bipolar/mantenimiento.

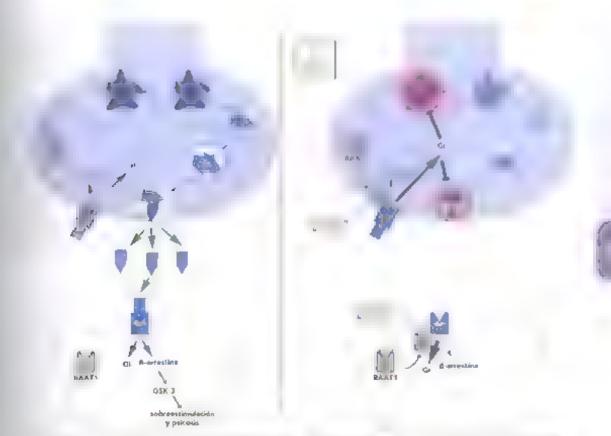
Норендова

La imperidona e egi na 5-52) tambien tiene propretades de antagonista bar l_{est} es_y. Sus propredades chinicas más distintivas incluyen un nável may bajo de efectos secundarios motores, bajo nível de dislipidentia y un navel moderado de aumento de peso asociado a su uso. Su propiedad farmacológica más exclusiva es su potente antagonismo o; (Figura 5-52). Como se ha comentado anteriormente en este capítulo, el antagonismo o; se relacionada generalmente con la posibilidad de hipotensión

ortostàtica y sedación, especialmente si se dostfica rapidamente. Aunque la iloperidona tiene una vida media de 18 a 33 horas que teóricamente permite una dosis diaria, generalmente se dosifica dos veces al día y a lo largo de varios días pora evitar la ortostasis y lo sedación. La dosificación tenta puede retrasar el ancio de nas efectos antipsicólicos, por lo que la iloperidona se utuara a menudo como agente de cambio en atuaciones no orgentes. Está aprobada en EE. JU, para esquizufrensa/mantenamento.

Lurasidona

La lurasidona es un antagonista SHT //D ting. ra a não aprobado para su uso en la esquizzoiren a y mucho más popular para su uso en la depresión. bipolar. Este compuesto presenta una alta afinidad. tanto a los receptores 5HT, (Figura 5-39) y los receptores SHT', (Figura 5-32), como uma afinidad tnoderada a los receptores SHT_{et} (Figura 5-33, y cc, (Figura 5-35); en cambio, tiene una afinidad minima a los receptores histaminicos H y connérgicos M, (Figura 5-41), propiedades que pueden explicar en parte el perfil antidepresivo de la lucasidona, con bajo tieigo de aumento de peso o disfunción metabólica. El ricigo de efectos secundarios moiores o de so lacion se reduce at la laragidona se dosifica por la noche Debido quizás al sinergismo entre las diversas tropiedades a tidepres, as ween mes acompanadas de ona buena tolerabiboad lespecia, mente la lacia. de pero, es un agente may eficaz para la depresión hipolar (a partir de los 10 años) y uno de los agentes preferidos para este ato en los países en los que está aprobado, como es Estados Unidos. La lurasidona está



Agunismo del receptor ásociado a las aminas, recalligo 1. RAATTL, as aminas trata as fore las alpains de aminos intes f myse e de llegana bede attasa TYP et el paso de la repietant bettett a lo llegant l'arante a productine de requirera country consistency of the property of the state of o sumb regionaria a ros megituros. O prely por majoritos pole te tenera adienar a lascinda de carrollo, don de disea e tollo a la asina.

Tracia las aprode transmar por de precios fo a la relativa la product de raffieres migris. More a la sollo recide military. C 16 at glucegr na pomosar 3. GSK. Iz land will earlier exclusives an light. I penderestar an enuda alla monte. Il periode el landir tereceptor AMT se unen à un agonista se trasiadan la la memorana sinaptir à y se acaptan a fos receptores 🖰 l'interior menzarilor - Esto realfor Dilabolive, all instadio de la anodoc librade lenale. Grien ligar fe la las industre la francia la Princip per alliente la PART IS DO ettigicile to alread it find on a gatathe much the an littles y little de disciplination of tippe some home has been one appropriate for pt pégun anaptico, la ampirissación de la via Oripuedo conducar a la reducación de la producción de GSK la

aprobada en todo el mundo para la esquizotrensa/ mantenimiento (a partir de los .0 años) debido a su bueza tolerabilidad, a menudo es el tratarmento preferido para los niños.

Un modulador del glutamato D-cicloserina combinado con hurasidona, llamado NRX101 (Cyclurad), combina antigonismo del siño de la glicina del receptor NMDA (ver Figuras 4-21, 4-22, 4-26, 4-27) con lurasidona, para el tratamiento potencial de la ideación y la conducta succida aguda, así como para la depresión bipolar, con resultados positivos inticales.

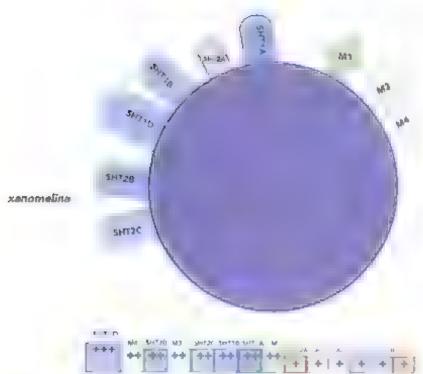
Lumersperone

La lumateperona (Figura 5-54) es un antagonista de 5HT_m/D_c para la esquiziofrente. Tiene una afinidad muy elevada por el receptor 5HT_m (Figura 5-32) y

mat afinicad moderada a los recentinos. A los receptores de historina. I (Figura 5, 21) y bata afinicación de los receptores de historina. I (Figura 5, 21), musualmente, la ligitaria en tembrén tiene sina afinidad moderada al tramportador de serotomina (Figura 5, 34). Las primeras experiências cilnicas sugieren eficacia en la esquiziofrenta sin necesidad de ajustar la dosis y una buena tolerabadad en térm nos de podo o mingún admiento de peao de peao o alteraciones metabólicas. Dos puntos clave sobre su mecanismo de acción tocluyen una amplia separación estre tu antagonista SHT_A y su antagonista D_p lo que al ver explique su assigna su espaciona a dosis que tienen una ocupación relativamente baja de los receptores D y quizás fambién por qué huy pocos efectos recumentos de tipi. Di spoi ejemplo, poco o ming, part insonismo inducido por el fármaco o acatesta). La presencia de una



64. Perful formacologica y de union del SEP 363856 Gala figura improvinta de estivación cualitativo del pensamiento. actual sobre las propiedades fvi 58.9 18:1855, Un nuevo renacionarie politicación de acción antipolicales es el aguntamo del receptor asociado a la amuna caza tipo 1 (RAAT1), El-SEC 36 1856 es un agonista de les receptores RAA⁷ 1 y tambies os un agonista de los receptores SHT SHT IN Y SHT AI I GUAL Quet an el terre de los agentes de este copitulo, les propiedades sie union varian en gran medida con la técnica y de un inhoratorio In the state of the presentary accombination



Perfil farmacologico

y de unión de la contineiro. da o a remain rooser included you dol peose pieolo sobre las promedudos im a canometria Los el molina se ella es a l'androne la vibrar ai de allera alsse assidebaso a Su agoni ino eci is recoprores of grice multiplication doctors administrational ios receptores Milly Millian a oru da novembre a mismonas Built les ente segletables des a se papea segletables des ne community and place of the community of evin capitulo, as propredados de les sin varion municipalité to divide a september over a otro in collaboratemente. revisadas y actualizadas

1 10

Aumpre todavia no se la acturado del todo, las presentaciones sugieren un nuevo mecanismo de accron de la lumateperona en los receptares D Recordemos que los resultados l'EP moestran una mayor atutesis y liberación de doparmica presunaplica.

igutas 4-15 y 4-16; comparese también la Figura 5-55A y B) 1,05 bloqueadores de dopanina 2 generalmente no discrimina entre los receptores D presimiplicos y los receptores D, postsinápticos (Figura 5-55C). Coando estos bioqueadores D, aon administrados, bloquean los

es D. presuspticos, provocando la desinhibición de la iberación presinaptica de dopamina, empenando la situación. Aunque eso podera ser lo último que se ouleré en el tratamiento de la esquizofrenja psicótica, la solución es bloqueur tan completamente los receptores. Diposisimópticos que esta liberación extra de dopamina no importe (Figura 5-95C). Sin embargo, est el cariode la funcate perona, las pruebas preclimicas sugieren. que puede tener acciones agonistas presmápticas y acciones an agonistas postsinapueus, una combinación unica de mecanismos. La forma en que esto puede peurzir cumo acción potencialmente diferenciadora de atros fármacos bioqueadores de D, para la psicoxia viene augernas poe los datos preclaticos que muentran acciones potencialmente únicas para reducar fagintesis de dopamina, ya sea por la tirusina hidroxilasa presinaplica y la fosforilación de otras proteínas presinapticas o cambios en las corrientes iónicas. mediadas por el glutamato (Figura 5-55D). Cualquiera que sea el miecamismo, al el agoniamo pregináptico D, es causado por la lumateperona en lugar del antagonismo presenaptico curacteristico de los otros fármacos de esta clase. la lumateperana desactivaria teoricamente la sortesia de doparmina presináplica para reducir elexcess de sananistro de dopamina presente en las simpsis doparrinérgicas presinápticas en la psicosia (Figure 5, 55D). Estu significaria menos antagonismo. D, postsinaptico pura obtener un efecto arrupsicótico Porque la liberación de doparnina ya esta dismanuida. Si se puede demostrar que la lumateperona Bene ése. mecanismo de agondano parcial presmaptico de los receptores D., combinado con su bien establecido. ahlagonismo SHT , altamente potente, esto podria explicar por qué la fornateperona (lene una eficacia antipsicotica en esquizofrema con bajas cantidades de antagomemo D, postsinúptico comparado con la mayoria de los otros fármacos de esta clase (y bajas cantidades de efectos secundarios motoces y metabólicos). Se necesitan Más investigaciones para aclarar esta posible explicación. La lumateperona también se encuentra en fase de ensayos clinicos para la depresión bipolar.

AP A MY BO

A 20 67

El aripiptazol es el "pip" original y es un agor ista parcial: de D,/5HT, (véase la Fig. ta 5-36). Debido a su accioude agombita parción D, el aripiprazol tiene retativamente. pricos efectos secundarios motores, principalmente acatism, y en realidad reduce la prolactina en lugar de elevaria. Solo tiene una af moad moderada à 80% receptores. 5117, (Figura 5-12), pero tiene mayor afinidad a los neceptores 5HTL (Figura 5-33). El aripiprazor es eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia/mantenamento (a partir de los (3 años) y también agitación cammanasculur). y manta bipolar/mantenimiento (a partir de los 10 años). y también esta aprobado para su uso en varios otros grupos de mões y adolescentes, incluyendo la stritabilidad relacionada con el autismo (de 5 a 17 años) y el sindrome de Tourette (de 6 a 18 años). Está aprobado para el tratamiento complementarlo de los ISRS/IRSN para el trastorno depresivo mayor siendo este, con mucho, su principal uso en la práctica climica en Estados Unidos.

4 1 1 4 4 4 4 4 4 utiliza fueça de ficha. El funcionamiento del artgiprazo): en la depresión comparado con el funcionamiento en la esquizofrenza es, por supuesto, desenoncido, pero sus potentes propiedades de agonairo parcial de 5HT., (Figura 5-33) y antagonista de SHT_{at} y SHT, (Figuras 5-37 y 5-39) son explicaciones teóricas de sus posibles acciones antidepresivas, ya que estas serias activas a las dosis bajas generalmente utilizadas para tratar la depresión. El aripiprazol carece de las propiedades farmaculógicas normalisiente asociadas a la a la sedación. a saber, propiedades colinérgicai muscaranicas y antagonistas de histamina H. (Figuro 5-41), por lo que no suele ser sedante. Una de las principales características diferenciadoras del aripiprazol és que tiene, como la ziprasidona y la lurasidong, poca o ningana propensión a aumento de peso, aunque este puede ser un problema para algunas personas, incluidus niños y adolescentes.

Hay una formulación de dosis inframiscular del arripipiazul para aso a corto plazo disponible en forma de competendo oral buendispersable y una formulación liquida. También un inyectable de acción polongada de 4 n fi y a 8 semants, este último con una inyección de cargo el pramer día que no requiere una cargo oral continuada. Estas formulas son las opciones más utilizadas para asegurar el complimiento, especialmente en la psicosis de uncio temprano en la que el perfit de toterabuadad (avorable de) aripipirazol puede ser particularmente bien recibido.

Brexpiprazof

El segundo "pip" es el brexpiprazol (Figura 5-57). Tal y como sugrere su nombre, el brexpiprazol està quintica y farmacològicamente relacionado con el aripiprazol. Sin embargo, difiere farmacològicamente del aripiprazor

en que tiene un antagonismo SET₁₀ más po(Figura S-32), agonis no parcial SET₁₀ (Figura S-33), y antagonismo oct (1º gura S-42) en relación con su agonismo parcial D- (Figura S-37) que el aripiprazol (figura S-56), la que deberta teóricamente reducir an properatión a cousta efectos accundarios motores y acatusa. Hay algunos indicios de que puede haber una recucción de la acatisia con brexpiprazol en comparación con aripiprazol, pero esto no se ha demostrado en ensayos clínicos. Al igual que el oripiprazol, el brexpiprazol está aprobado para el trataguento de la esquizofrenia, pero a diferencia del aripiprazol, no está indicado para el trataguiento de la manua hipolar aguda.

El breapiprazol (Figura 5-57) tiene propiedades de agonista parcial SHT , (Figura 5-33) y una potencia relativamente mayor para la unión a cs. (Figura 5-42) y ct. (Figura 5-35) que aripiprazot. Estas propiedades podrlan teóricamente contribuir a la acción entidepresiva (mecanismos explicados e ilustrados en el Capitulo 7. sobre tratamientos para lus (rastornos det humor). En particular, la acción del alfa-il pour a teóricamente ayudar. a explicar la eficacia que el brespiprazol ha demostrado. en algunas de sus posíbles indicaciones novedosas. En concreto, el brexpiprazol se encuentra en la ultima fase. de detarrollo clímico, con extudios positivos para el tratamiento de la agitación en la demencia (que se analiza con más detalle en el Capítulo 12 sobre demencia). También hay datos pret minarés prometedores sobre elbrexpipeazol cuando se combina con el ISRS sertra na para el tratamiento del TEPT.

Cariprazina

La cariprazina (Figura 5-50) es el "rip" de este grupo y es otro agonista parcial de D./SHT_{1,4} aprobado para la esquizofrenin y también para la mania bipolar aguda « cariprazina, con su potente agonista parcial SHT_{1,4} (Figura 5-33) a pesar de su menor antagonismo SHT_{1,4} (Figura 5-33) a pesar de su menor antagonismo SHT_{1,4} (Figura 5-32) presenta una baja incidencia de parkansonismo inducido por el fármaco, pero algo de acatista, que puede reducirse mediante un ajuste de dosis lento. La cariprazina tiene dos metabolitos activos de lasga duración con un potencial novedoso e interesante para sa desarrollo como medicamento semana: o quincenal, o arciuso mensual, que tarda más en alcanzar el estado estacionarso, pero que presenta una menor reducción de los niveles plasmáticos del fármaco si se salta una dosa.

La cociprazina ha demostrado ser un agente muy eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la depresión bipolar en dosis bajas. Al igual que la lurasidona, que también está oprobado para la depresión hipolar, la caripraxina tiene una propensión muy baja al aumento de peso o alteraciones metabólicas. Al igual que otros fármacos de esta clase, la campiaxina tiene acciones tanto SHT , como o, y o, lo que sugiere una eficació antidepresiva, pero son las potentiamas acciones

agonistas parciales de O₁ que son quizas las caracteristicas l'armacologicas mús distinivas y novedosas. El papel de lus receptores O₂ està siendo dilucidado para lús senes bumanos, ya que los estudios preclimicos sugieren un potencia, terapentico del agonismo parcial O₂ para la cognición, el bumor, las emociones y la recompensa/ abuso de sustancias, así como para los sintomas negativas, De hecho, la camprazano ha demostrado ser superior al tratamiento con antagonistas D₂/5HT_{2a} para la megora de los sintomas negativos en la esquizofrenia.

El mecanismo de acción del agontemo parciol D se destra y explica con más detalle en el Capítico 7 sobre tratamientos para nos trastornos del humor. En resumen, la acción de los antagonistas/agonistas parciales de D, puede hioquear los pesticipales receptores D, pratsmiptir os en las áreas fómbicos para reducir la sobreactividad de la doparmina en el estriado emocional y los receptores somatodendríficos presentiplicos D, en el ácea tegriental ventras/ mesostriatal/centro integrador para aumentar la tiberacción de doparmina en el córtex prefrontar y snejorar los aíntomas negativos, afectivos y cugnitivos. Por ello, los ensayos cifencos y la emperiencia clínica sugieren una gran eficacia de la cariprazina en todo el espectro de trastornos del hismor para todas las combinaciones de manía y depresión, como se flustro y describe en el Capítulo 7

Antagonista selectivo de SHT.

Pimavanserma

La parnavanserina (Figura 5-59) es el único farmaco. conocido con eficacia antipsicótica demostrada que no tiene acciones de antagonista/agonnia parcial de D_e Este agente tiene un potente antagonismo 5HT., con acciones aniagonistas 5HT_x, menores, a veces llamado. agon since in ersol, orbotic collect anteriornie de en estr capitulo y como se ilustra en la Figura 5-15. El papel, si acaso alguno, dei antagorusmo SHT, esi el tratamiento de la psicosis no está claro, pero los acciones de ios antagonistas del 5HT, teóricamente mejoran la liberación de doparticoa, anto en la depresión como colos sintomasnega virtual la esquaziolte la 10 cm, la milavaria, la se está probando como agente potenciador de sos ISRS/ IRSN, cun algunos resultados preluninares positivos en el en el trastorno depresivo mayor, y como agente potenciador 2,5211 , alas , en los siatomas aegaticos de a esquizofrenia, también con resultados positivos en los di stipros eresavos. Esta aprisbado po que instantiento de la psicosis en la enfermedad de Parlunson y en la última fase de ensayos para la psãcosas en la demencia.

Los otros

Sectordor

El sertandol (Figura 5-60) es un untagonista de los receptores SHT₂₄/O₁, aprobado originalmente en algunos países europeos, y luego se retiró para realizar

no prorbas de su seguendad cordiaca y del potencial de prolongación del QTc, y luego lue rendroducido en logar españas como agente de segunda luea. Puede ser el para algunos pacientes en los que otros antipsicóticos de la lue en lue

Perespirens

La perospurata (Figura 5-61) es ulto antagonista de tos

esquivateena. Las acciones de agonista porcial SHT a pardir contribuir a su eficacia y/o tolerabilidad. Su quesdad para causar aumento de peso, dishpidenna, rest que de la causar aumento de peso, dishpidenna, rest que de la causar aumento de peso, dishpidenna, rest que de la causar aumento de la esquizofrenia que en el (ratannento de la esquizofrenia que en el (ratannento de la mania.

Beerer

amagonesta de SHT_M/D_y, disponible en Asia para tratar la esquizofrencia, y se administra dos veces al día. La blumansecom tiene la propiedad unica de propiedad de ana mayor ufinidad al receptor D, que la de la dopambra como mazona to acas seguere ma posibio de mata los sintomas negativos de la esquizofrenca y para la la mata pero esdavia au ma esta (neo estas spidicaciones.

FUTUROS TRATAMIENTOS PARA LA ESQUIZOFRENIA

Roluperidona (MHN-101)

La roluperidona (Figura 5-63) es sin antagonista 5HT_{2A} con acciones adicionales de antagonista or₂, por lo que se esta estudiando para la esquizofrenta. Los primeros estudios sugieren una posible eficacia para sintomas negativos, y los ensayos están en curso.

Antiagonistas D.

Además de la cariprazina y la blonanserina (ambas con propiedades untagonistos/agodistos parcinles D, muy potentes i hay otros antagonistas/agodistas parciales D, en ensayor clínicos. Uno de ellos es el P17464, que tiene mayor selectividad para D, que para los receptores D, o SECT, a, y que ha demostrado su eficacia en la esquizofrenza en los primeros escudios.

Agonistas de los receptores de aminos traza y S

Un nuevo y emocionante mocanismo potencial de acción antipsicòtica es el agontemo de las aminas traza, que actúa especificamente en el receptor de aminas traza tipo 1 (RAATI). ¿Qué es una amina traza y por

que la acción subre sus receptores tiene una acción. antipsicotica? Existen conco amonas traza principides elos seres humanos y seis receptores humanos asociados. a las a ninas traza, pero el receptor más importante es es-RAATT (Table 5/3). Las aminus craza se formen a partir. de aminoacidos cuando se omite el paso de la Lipisina. hidroxilasa (ver Figura 4-2) o cuando se omite el paso de la triptòtano hulcoxilasa (ver Fig. ra 4-36). Las anomas traza han sido durante ogocho tiempo un austerio, ya que Sóto están presentes en curatidades min mas, no se almacenan en que vera alas amapticas y no se liberarcuando se activa el nerviu. El hecho de que los receptores RAAT) estea locacados en los centros cerebrates de los monoaminas y en áreas de provección de monoaminas (Fig. to 5-64) ha becho pensar a los psicolarmacólogos que las amuras traza podrían estar implicadas en la regulación de la occión de las monoaminas aunque las amonas traza no son pempiransmisures como tales. En cambio, las aminas traza han sido llamadas "el renstato de la neurotransivisión doparmitergica, gluta natergica y serotomnergica" mantentendo la neurotrangonsion. central dentro de unos amites fisiológicos definidos

El actual mecanismo hipotetico de acción antipsicótica de los agonistas RAAT1 es que actúan tónicamente tanto presimiptica como pustamapicamente para evitar la hiperactividad doparamérgica de la psicosis y la mania (Figuras 4-15 y 4-16). Por lo tanto, los agonistas RAAT, son potencialmente una nueva forma de prevenir la hiperactividad doparamérgica en los receptores D.

¿Cómo lo baces? Los receptores RAAT1 teóricamente evitan la sobreactividad de la dopamina después de la occipación por un agonista mediante la transfocación a la membrana sináptica, donde se acoptan a los receptores D, (lo que se denomina heterodinterítación), lo que hace que el sistema de segundo mensajero decida recurrir e la cascada de transdocción de señal de la proteína G mhibidora (Gi) en lugar de la via de la βliarrestina 2

				5	
b renne	itilamina (PEAL			
p-Tiram	10-8				
Toplan	HINA				
p-Octo	parming				
o Sineti	ma				
1 4 50 19	opiores Linzadi	LAAT!		-	_
RAAT	pencipal	LAAT!	human	105)	
1 4 10 19	A TRACTOR	LAAT!	humar	105)	
RAAT	A TRACTOR	LAAT!	humar	105)	
RAAT RAAT2	A TRACTOR	LAAT!	hwhar	105)	
RAAT RAATZ RAATS	A TRACTOR	LAAT!	huhar	105)	

(Figura 5-65A, II). Se puede deca que los receptores RAAT1 "desvia s" a los receptores D. de la B-oraentaria 2 v hacia la segunda mensajería regunada por la proteína Ga (Fig. pa 5-65B).

,Por qué es importante esto? Cuando la heterodimerización con KAAII ocurre con los tores Di presmapticos, las consecuencias de la via Gi se amplifican y éstas incluyen la infi bicionde la sintesis y la liberación de dopamina (zonapresmaptica de la Figura 5-65B). Esto serta bueno sila dopamana estuviera en exceso presinapticamente, como parece ser en la psicusis y en la manja, Cuando la senangación postsinàptica des receptor D, también. se desvia de la via de la B-arrestina 2 a la via Gi por medio de receptores D, postsinápticos "sesgudos" y heterodamerizados, esto teóricamente na uga lasconsecuencias de un exceso de senal a través de la B-arrestina a la excestiva activación de la GSK 3 (glucógeno sintasa quinasa 3) que resulta de la sobreestimulación de los receptores D₁ posternaptaços (rona postsudaptica de la Figura 5-65B).

El resultado final de todo esto es que los agonastos RAAT1 pueden reforzar los autorreceptores D. presimplicos (desactivando asi la sintesia y liberación de dopamina) y al mismo tiempo que se reducen algunas de las funciones posteriores no deseadas de los receptores D. postamápticos sobreactivados (minigando asi los efectos de la liberación excesiva de dopamina en la pascosas y la mania). Adentés, el agonismo de RAAT1 realiza ambas acciones pre y postamápticas sin bioquear farmacológicamente el receptor D. directamente (Figura 5-65B).

E SEP-363856 (Figura S-66) es un ejemplo de agonata RAATI con afinalad débi al receptor RAAT, usi cumo afinidad más débit a los receptores 521T₁₀ y 5HT como antagonisto y para el receptor 5HT₁₀ como agonisto. Sorprendentemente este fármaco mostró en pruebas preclanicas de comportamiento eficacia para la psicosis por casualidad, y sólo entoncea su mecamismo de acción fármacológico y motecular sobre los receptores RAATI. Ya en un estudio inscial en pacientes con esquizofrenja ha confirmado acción aatipsicótica con pocos efectos secundarios, y el fármaco ha recibido la aprobación previa de estudio por parte de los reguladores. Se están realizando más ensayos.

Agonistas colinérgicos

La activación de los receptores colinergicos muscarímicos centrales, directamente o por modulación alostérica, se está investigando como nuevo mecanismo antipsicótico. Los estudios piec loicos y postmortem en pacientes con esquizofrenta sugieren que las alteraciones en los receptores colinérgicos centrales pueden ser clave

en la fisiopatologia de la esquizableixa. El agratismo del receptor M4 puede reducir stotumus psicóbicos. mientras que el agonesion del receptor M_e puede ser mas relevante para mejorar los déficits cognit vos de la de la esquizofrema, La vanomelina (rigura 5-67), conseagonista central M /M disminuve la activación de las células dopaminérgicas en el área tegmental ventral. Esto reduciria teóricamente los suttomas pacciticos positivos. La sanomelina también autrienta los niveles extracelulares de dopamina en la corteza prefrontal, lo que teóricamente mejoraria los sin orsos cogrisiyos, negativos y afectivos. La xunomelina combinada con-Propsiam, un anticolinergico que no penetra en el cerebro y que bloques los efectos secundados activados por M. y M., en la periferia, ha demustrado una prometedora eficacia y toterobilidad pora los sintomas

secundarios y está progresando bacia los ensayos

El conocido perfil de umón de la xanoniel na a los receptores colarergicos reuscartoscos y serotomnérgicos se nasestra en la Figura 5-67

Otras ideas

Aunque se han estudiado varios agentes dirigidos a la neurotransmisión glutamatergica en la esquizofrensia mayoría de ellos no han tenido resultados positivos o resultados de eficacia sólidos. Una idea novedissa que aún se trabaja es la inhibición de la enzima DAD (D-aminoacido oxidasia) como forma de potenciar la función del glutamato (réase la Figura 4-22)

Otro enfoque novedoso para bloquear los efectos de la dopamata háperactiva es bloquear la acción de la enzima tosfodiesterasa tipo 9/10; existen fármacos potenciales en fase de desarrollo clímico. Este mecanismo oftera la cascada de transducción de señal del segundo mensajero de la dopamata en las receptores D, y D y puede tener efectos posteriores similares al bloquea de los receptores D, y hacerlo de forma más selectiva en las neuronas dopamintergicas que se cree que son hiperactivas en la esquizofrenia.

RESUMEN

En este capítulo se han revisado los fármacos utilizados para tratar la psicosis, pero se ha evitado el término "antipsicóticos", ya que estos mismos agentes se utilizan con más frecuencia para otras indicaciones como la depresión unipolar y bipolar. En su lugar, se explora en detalle el mecanismo hipotético de la "acción assupsicótica" En concreto, este capítulo terisa la farmacología de los agentes que tratan la psicosiá, incluyendo los que tienen propiedades predominantemente antagonistas D_a aquellos con propiedades de antagonistas SHT_{av}/D_a, agonistas

in tales ft, 518T y antagonistas selectivos 5MT, as agranes ne com faran y contrastas entre estos diversos, subtipos de receptores de dopany na y seroionina y sus acciones neceptoras se vinculan a hiposessos neciones setapeuticias, au como a efectos secundados. Se presentan y discuten multiples propredades adicionales de umán a receptores de otros neurotransmisores que, en principio, están relacionados con las acciones clínicas adicionales de estos agentes.

especialmente con sus accumes antidepresivas. Se presentan tam pen otras accumes de los receptares imporésiçamente vioculadas a efectos secundarios adicipitales. Se exponen en detaile las propiedades lacinas ologicas y climicas de dos docenas de latimas os específicos comercializados o fase de ensayo climico, incluyendo nuevos y excitantes mecanismos de acción potenciales en los receptores asociados a las anunas traza y en los receptores comiengicos muscar picos

4 11 E. 1

Psicofarmacología Esencial de Stahl

Dans mei dien granten sprächtes



Descripción de los trastornos del humor 244
Espectro del humor 244
Cómo distinguir la depresión unipolar de la bipolar 249
Características mixtas ¿Los trastornos del humor son progrosivos? 251
Neurobiología de los trastornos del humor 252
Neurotransmisores 252
Hipótistis monoaminérgica de la depresión 264

Hipótesis de los receptores de monoaminas y factores neurotróficos. 264 Más ellá de las monoaminas: Hipótesis de la neuroplasticidad y la neuroprogresson de la depresión. 266 Sintomas y circuitos en los trastomos del humor. 277 Selección de tratamientos basados en los sintomas. 279 Resumen. 282

En este capitalo se analizan los trastornos casacterizados por anomatias del humos, concretamente la depresión, la mania, u la mezcla de ambos. Se incluyen aquí descripciones de una gran variedad de trastornos del humor que se manificatan en un amplio espectro clinico. Las descripciones clínicas y los criterios para el diagnústico de los trastornos del humor sólo se mencionan de pasada, El lector debe consultar las fuentes de referencia estàndar para este material, Tambien se tactuye en este capítulo un análisis de como los sistemas de neurotransmisores monoaminergicos se han y ne lado dominte mucho heorpo a la base biologica. de los trastornos del humor También cubrirentos los avances más recientes en neurobsología que relacionan los trastormos dei humor con el glutamato, GABA (ácido y-aminobuticico), factores neurotróficos, la neuroinflamación y el estrés.

Los trastornos dei humor tienen muchos sintomas y su abordaje clímico implica primero construir un diagnostico a partir del perfil sintomático de un paciente determinado, pero luego deconstrair el trustorno del humor de ese paciente en los sintomas. que lo componen, de mudo que cada sintoma pueda ser tratado individualmente. Analizaremos cómo combinar este enfoque clínico del diagnóstico con un enfoque neurobiológico para el tratamiento, haciendo coincidir primero cada skatoma con su circuito cerebral impotéticamente disfuncional, regulado por uno o más neurotransmisores. La estrategia consiste en seleccionar fármacos o rigidos a los neurotransmisores en los circuitos cerebrales sintomáticos en cada paciente determinado. El objetivo es mejorar la información en esos circuitos cerebrales y, por tanto, reducir los sietomas. En este capítulo se tratan las bases

neurobiológicas de los trastornos del humar para sentar las bases para comprender los mecanismos de acción y cómo seleccionar tratanmentos farmacológicos específicos en el Capítulo 7

DESCRIPCIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL HUMOR

Espectro del humar

Los trastornos del humor suelen denom narse trastornos afectivos, ya que et afecto es la manifestación externa del humor, una emoción que, ala embargo, se siente internamente y se denomina humos. Los trastornos del humor no soto se reneren al humor fil etag instaco de un episodio depresivo mayor requiere la presencia de al menos, ano es monas de nos pares soto no es ha tor deprimido (Figura 6-1). Del mismo modo, un episodio maniaco requiese algo más que un homor elevado, expansivo o arritable, debe haber al menos tres o cuarro sintomas adicionales (Figura 6-2).

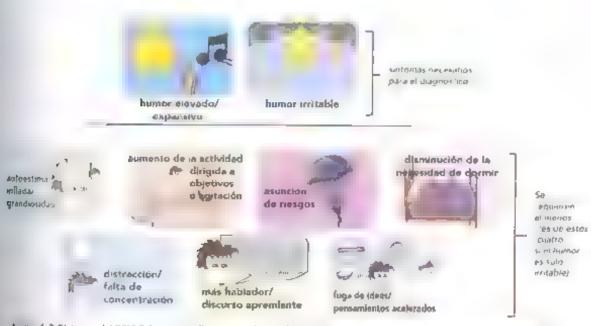
Chaica e te los s. Tenas del tritor en la cianna y la depresión son "polos" opuestos (Figuras 6-3 a 6-6). Este concepto ha generado los térmanos depresión "unipolar" (es decir, pacientes que sólo experimentan el polo inferior o deprimido) (Figuras 6-3 y 6-4) y "bipolar" (es decir, pacientes que en diferentes momentos experimentan el polo macia (Figuras 6-3 y 6-5) o hipomanía (Figuras 6-3 y 6-6). Los pacientes bipolares ficienen episodios maníacos completos que suelen ir seguidos de episodios depresivos (Figura 6-5). El trastorno bipolas II se caracteriza por al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor (Figura 6-6). La depresión y la manía pueden incluso

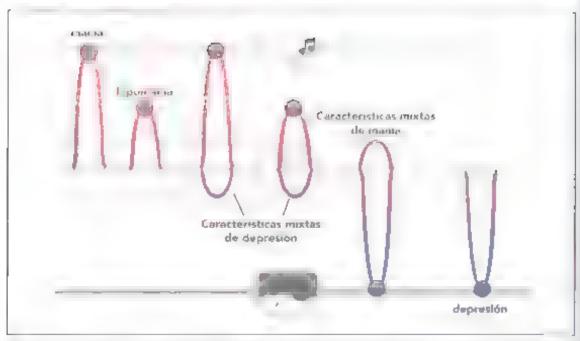
Dimensiones sintemáticas de un episodio depresivo mayor



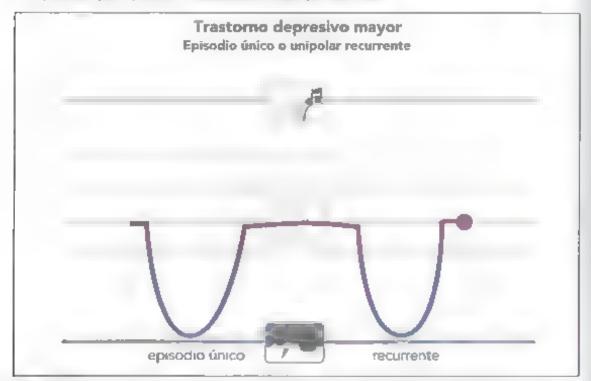
Fig. Theremay del DSM-5 de un episodio depressivo mayor. Segun el Manual diagnostico y estadostria, de los tráticionos mentales.

To the first of cycle to the respective of the other design of the purchased property of the other design of the second public design of the second publication of the second

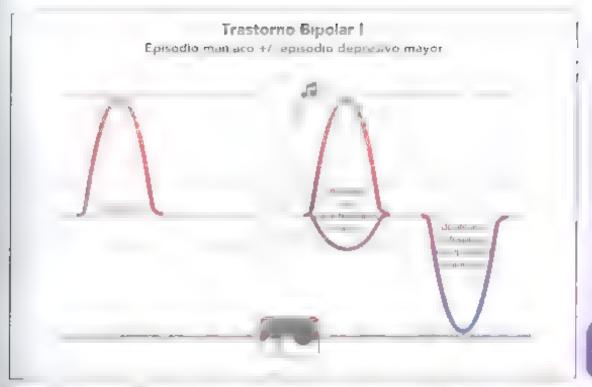




Operados de bunco de incone de bunco de teore de teore de mespede de agres en entre de se orial ana un adaptionate and que original y de electrica por spoke informados prometes aloque entre este librar de productiva de la productiva de la decidade de manos de teorem de la contra de la decidade de la contra de la con



Enviro 6 A. Trastorno depresivo mayor. Trastorno dopresivo mayor. Envistorno depiesivo mayor se defino por la aprinción de al menos un unico episodio depresivo mayor aunque al mayoria de los pacientes experimentan episodios recurrentes.



to the appeal of design in appear so define one a aparecion de a manos an episco e municipa de pario des con tra significa delen experimenta, anuncio episache, deprinavas magazion a inquijo in no pario caro pario i nalgo into de la possibilità de l'estression.

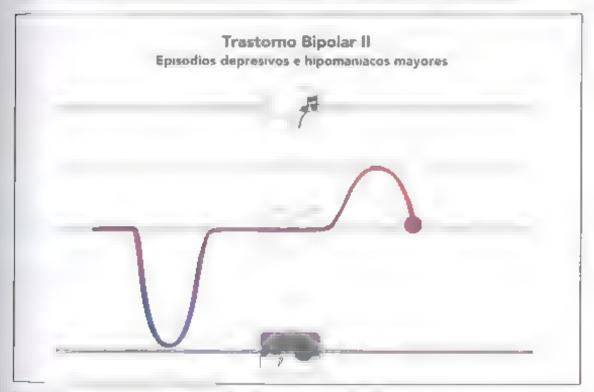


Fig. Trastorno bipolar (I. E. trastorno bipolar II su define nomo un russo de la entermedad que consiste en ono o más episadios deprenhas mayores y al menos un apacido hipomaniaço.

n C y	Walter 1996	· 10		46 10 1	al ar
1. 14. 10.	2	- F		4 4	- 4
		н .			
12171 11	14. ML 11	r: -	Pr . A	. 45	1 acre
Printer of	contribute h	norsin	15	e of the second	4. 0.041.0

plant.	4		ri.			6.51 A
T 1:	- 41	24.0	41	P11 1		
a 11	- 1	P	ele r	Į.	4.0	
	45			-1	als	- 114
,6) ,6g6a.	_			4, 3, 454	41 10 11	5171

Calaboristi as inistar EISM 5, de lo episodio ini nacos luprimana, is , depresavas el voios

Citerios completos para apisodio maniaco o hipomaniaco

Al mignos tres de los siguientes sintomas de depresión

Humor deprimido

Pérdida de Interes o placer

Remaso psicomotor

flatiga o pérdida de energia

Sentimientos de iniutilidad o de culpa excesiva o inapropiada

Pensamientos recurrentes de muerte o ideacioni acciones suicidas

titordio divisioni any abaderbito de affect.

Criterios completos para un episodio depresivo mayor

Al menos tres de los seguientes síntomas matriacos/hipomantacos

Humor elevado y expansivo (p. ej., sentirse drogado, excitado o hiperactivo)

Autoestinia inflada o grandiosidad

Más hablador de lo habitual o sentirse presionado para seguir hablando.

Fuga de ideas o experiença subjetiva de que los pensamientos están acolorados

Aumento de la energia o de la actividad d'irigida a objetivos

Participal no may interessaled in the squeneries of all indepting delicines at the income in ora-

Disminución de la necesidad de dormir

("No sé incluye" agitación psicomotriz).

(*No se incluye initiabilidad).

(*No se incluye, distracción).

Espectro de los trastomos del humor



Espectro de los trastigores del humou cos sintomas depretivos y los sintomas marcianos pueden do linicipio parte de thismo episadio esto se denomina linicar de desarrollas linicipios de la companya del companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya del companya de la companya de la companya del companya del

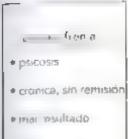
una mezela de ambio, con ana combinación específica de sint a tax que estaba a la largo del espectro del humos en el cueso de la enfermedad. Esto es similar a a evolución en la conceptua tración de la esquizofrensa frente al custorno bipolar, donde el antiguo modelo dicoro, aco (Figura 6-8) ha aido sustituido en granmedida por un risodelo de espectro continuo de la esfermedad, que va desde el trastorno psicótico puro hasia el trastorno del humor puro (Figura 6 9).

et singsor ta de

de n bieni

Aparte de 105 antes edentes de un episodio muntaco: hipomaniaco previo, itàs pacientes con episodios depresivos supolares. Figura 6-4) se diagnostican utilizando los mismos enterios santornaticos (Figura 6-1, que los pacientes con episodios depresivos bipolares ¿Figuras 6-5 v 6-6). A pesor de los sintomas situadres, nos pocienies cop depresión umpolar y bipolar tienen diferentes

Esquizofrenia y trastorno bipolar Modelo de enfermedad dicotómico



*incluso um rastro.

de gaguizofrenia es

provide "

Trastorno esquizanfectivo.

- psicosis
- trastomo del humor

Trastomo hipolac

- mania
- trastomo dei humor
- e ciclica.
- buen resultado
- "imcluso un rastro. de trastomo del humor es un trastorno del humor

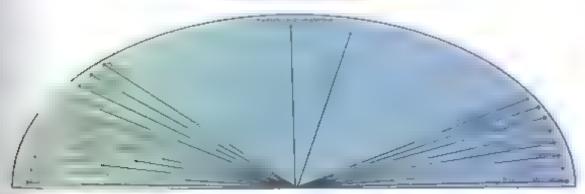
Esqueredancia y tra- nino bipola, modelir de enformedart durotomico pe digina a con a special su han conceptualuação tanto perform renter a month of arms for a great toran 4 produces to some desired nos electro como se cerca de ana inspeda conde se intempla grade to achouse our forms orposal epo in de la región di deles com authoritativo de diades for de ale que il espe le le loc has in districted of the con-

assign datestive anality of table. por a osicosis como poi un trassunto.

der humor

Esquizofrenia y trastorno bipolar

Models de enfermedad continuo



Exquentiona y trastomo bipolar modojo de enfermedad continua. La osquizotrania y a trastomo bipolar has sido 500 to 4 million thanks come as more to 1 on their east political and constitue 1 on thinks de intermedia continual a in a first fraction operation should be subject to the same of the - 🔍 ent an en un extremo y la degresión y otros siniomas del humor en el otro En el modio estan la depresión psicolida y el transporter inspersostactivo

resultados a sargo piaxo y, por lo general deberian realbur transmientos de erentes. Desgrac adadiagnostica emóneo a fardio de la depresión basa. es demastado frecue de Mas de un tercar de los partentes con depresión unipolar son re-diagnos acados de un trastorgo bipolar y puede que hasia el 60% de los pacientes deprimidos con bipolar II seand'agnusticados inicialmente de depresión unipoiar. En algunos casos, esto se debe a que el puciente tuvo e, acodios depresivos antes de tener episodios manfacos o hipomaniacos y no se pudo hacer un diagnóstico bipolar. En otros casos, no se diagnostica un episadio mantaco o hipomaniaco porque los pacientes contrastorno bipolar suelen presentarse en la fase de depresión y la hipomanta pasada suele ser agradable. para los pacientes y puede que no se mencione

¿Por qué conviene bacer un diagnôstico temprano y preciso del trastorno bipolar? Aunque la depresión on ¿olar frente a la bipolar on puede disanguirse tác limente a partir de la sintomatología actual de un paciente, eaisten algunos indicios que pueden hacer soxpechar que se trata de un episodio depresavo hipolar en lugar de un episodio depresavo unipolar (Figura 6-10). No diagnosticar precovimente la

rpolar puede conducir a una pent calidad

correcto qua la ada in strucion de un tracamento correcto qua la depressam un polo en vez de para la lupotar) y es a puede ser melicaz o melican peligroso Es decir el ceteuso del tratamiento adecuado en la depresión bipolar puede asimentar el riesgo de coclación de hanior, recaida y suicidio, e ancluso disminuir las posibilidades de respuesta a los tratamientos hipotares

adecinados uma vez que se adminis van mas acide-

Por lo tanto, es importante dist nguir la depresión umpolar de la impolar ¿Hay alguna manera de hacerlo cuando el paciente está en el estado depresivo que no sei encontrar um historia previa de manta/hipomanto? La respuesta corta es no. La respuesta larga es que hay ciertas características el nicas que tavurecen la probabilidad de un episación depresivo bipolar en lugar de un episación depresivo unipolar, y estos factores pueden ser pistas para el diagnóstico de un episación depresivo bipolar cuando los antecedentes de un episación maniación hipomaniación están ciaro (Figura 6-10). Como pistas adicionales sobre como determinar si un pociente deprindu es un ipolar u bipolar, es posible hácer dos preguntas (Tahla 6-2):

"¿Quién es tu papá?" y "¿Donde está tu mamá*

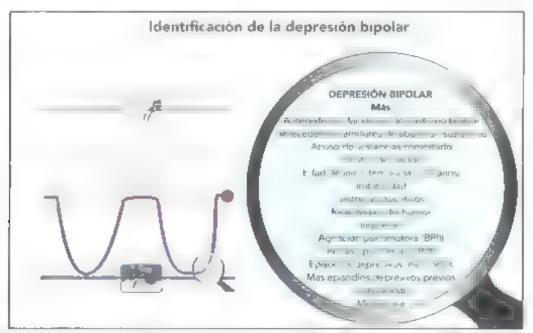


Figura 6.39 dipotificación de la dopressón bipotar. Aurigire todos insuprimental an estistación debressos mayor pueden esternante en la depressor ampetar como este a depressor ampetar como este a dispréssica, de que el patrente padere un las somo de espectro bipotar. Estos pueden incluir una historia lamillar del lasorno bipotar, historia familiar de abuso de ser arcidos de ser arcidos de ser arcidos pero más formas de historia de internos de ser arcidos de la o la medad en edad más temprana y el el el el financiar intercepto para más formas formas. Algunos sintomas tembrido pueden ser más comunes como para del una entre medad brociar incluyendo initabilidado, antonias pre-oticos inactividad de humor loquietad, agración o estaso per omotos culpatividad y melancolía.

T. 5. J. Es una dispressón unipolar o bipolar ³ Preguntas para larcor

- ¿Ciares son lus ai recedentes lamiliares de 7 • pri ay no del cino
- a hospitalizaciones psiquiátricas
- e a midio
- Ingliner que formara libro estatolizadores del or intedicamentos para la psicosis o la 1 oración?
- Jalguien que haya recibido librapas electrocompilhasa.
 Estos pueden ser indicios de un trastorno uniporar o bipolar en los familiares.

and and the macille

Ner euro obtener antecedentes adicionales sobre hi de alguien cercano a la como lu madre o trancionales Los parientes pueden execer especialmente de

percepción sobre sus sintomas mantacos y no jobarnar de ellos

"¿Quión es to papa?" significa más precisamente,

Quartes to papar significa mas precisamente, Quartes to historia formaliar?" ya que un familiar de primer grado con un trastario del espectro bipolar puede dar un fuerte indicto de que el paciente tambien tiene un reastorno del espectro bipolar en ingar de depresión unipolar. Aunque la mayorla de los pacientes con depresión bipolar no tienen antecedentes familiares de trastario hipolar, cuando está presente, es posiblemente el factor de riesgo más sólido y fiable para la depresión bipolar. Los individuos con un familiar de primer grado con trastario hipolar tienen un riesgo entre 8 y 10 veces mayor de desarrollar un trastorno hipolar en comporación con un población general.

La segunda pregunsa, "¿Donde está tu mama?", realmente tignatica "Niccesito obtener una historia adicional de esta persona cercana a ti", ya que tos pacientes tienden a subestimar sas sintomas maniacos. La visión y las obtes vaciones de un informante externo, como una madre o asi cinyage que puede dur una historia pasada puede resultar bastante diferente de la que mígrora el paciente, y así nyudar a establecer un diagnóstico del espectro bipular que los propios pacientes niegan o no perciben.

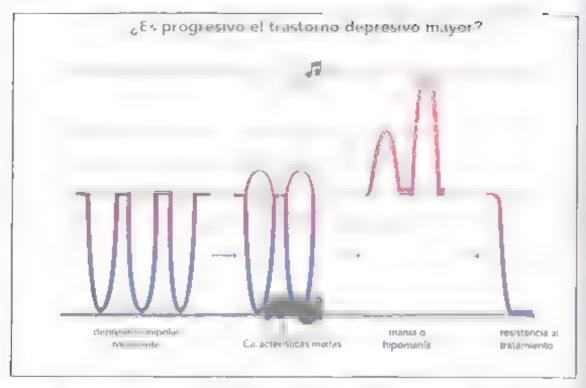
Características mintas: ¿Los trastornos del humor son progresivas?

Además de la importancia de distinguir la depresión unipolar de la depresión bipular, también es muy importante busour caracteristicas mortas en sus pacientes deprimidos, ya seu que esos pacientes tengan una enformedad mospolar o bipolar. Esto se debe a que hay grandes diferencias en el resultado de los pacientes si cultin presentes características mixtas. Por un tado, hay pruebas de que la depresión unipolar puede progresar

a cura teristicas modas, as carar eristicas mistas progresan a trixinimo bipolar y el traitorno bipolar progresa a resistencio al tratamiento (Figuro 6-11). La presencia apuliso de sintomas minuacos sub, mbraies esta fuertemente asociada a mistorno bipolar, y cada sintementamiano acimenta el riesgo en on 30%. No sibenios su posicio el delener esta marcha hacia un mai resultado, pero la mejor oportunidad puede ser de reconocerlo a tiempo y aplicat un tratamiento eficar que teduzos o elimane todos los simiomas, ya sean maniacos o depresivos, y bacerlo io antes posible en el curso de la enfermedad

¿Cuántos pacientes deprintidas tienen características mixtas? Se calcula que aproximadamente una cuarta parte de sos pacientes con depresión unipolar y un terctode todos los pacientes con depresión bipolar I o II tienen sintamas subsindationicos de maina. Las est maciones de características muxtas en la depresión unipolar en niños y adotescentes son aun mayones. En comparación con los que tienen una depresión "pura" los que tienen depresión masalgunos sintomas maniacos pueden tener una enfermedad más compleja y una evolución y resultados menos. favorables. Por ejemplo, características mixtas, poeden agravac el ya elevado rresgo de surcidio en los pacientes depromidos. Los sintorias maniacos no eufóricos, cumo la agitación petcomotriz, la impulsividad, la armabilidad y ios persamientos acelerados, combinados con sintomas de a secono a appointa sa a fealula cape ca specigaladidad. Las fasas de sux idio son dos veces más altas en la depresión bipolar que en la depresión ampolar y hista-20 veces mayores en et trastorno hipolar en comparación con la población general. Lamentabiemente, hasta un terciode los pacientes bipolares intentan suicidarse al menos una vez en su vida y el 10-20% de ellos lo consigue.

¿Qué para con esos sintomas mansacos subsindrómicos y el suicidio? En presencia de características mixtas hay un riesgo de suicidio tanto en la depresión unipolar como en la bipulaz. Las estudios muestran especificamente una preocupante asociación de los episodios mixtos can los intentos de suicidio, por lo que na sólo esintportante identificar quién tiene características m xtas sino también tratarlos adecuadamente. El tratamiento de las características mixtas se analizaen el Capitalo 7 y, sorprendentemente. NO es el mismo que el tratamiento para la depresión unipolar sin características mixtas. Es decis, ni la depresión mipolar ni la bipolar con características mixtas se tratan en primera linea con fármacos anhibidores de la recaptación de monnaminas estándar, utilizados amphamente en la depresión unipolar y que se analizan en el Capitulo 7, sino con antagonistas/ agonistas parciales de la serotorina/dopamina. utilizados ampliamente para el tratamiento de la psicosis, los cuales se analizan en el Capítulo 5. Por lo tanto, hay que enfatizar que los episodios depresivos



Est progrativo el trastorità deprosivo mayor? Play prirobas de que los trastorioris de ficinsos pronden se progresivos. La deprosita unigo unigo un su produce de la deprosita de la deproducionar a una condicion del especie biporar y, por ulante a la deprosita de tratalmente.

mayores deben diagnosticarse correctamente como parte de una enfermedad umpolar o bipolar y con o sus características mixtas, y que debe adountistrarse el tratamiento correcto (los detales dei tratamiento de los trustornos del humor se encuentran en el Capítulo 7). Se espera que el reconocimiento y el tratamiento odecuado tanto de la depresión unipolar y bipolar, como si el episodio depresivo tiene características mixtas como ai no, haga que mora tos succesas reficientes in la rante la gos personos de tiempo y que esto evite la progresión a estados más complicados (Figura 6-11). Esto no está probado, pero es una hipótesia importante en la actualidad.

NEUROBIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL HUMOR

Neurotrans in spines.

La neurotransmissión distunciona, en diversos circuitos cerebrales está emplicada tanto en la fisiopatologio como en el tratamiento de los trastornos dei humos Clásicamente, esto ha incluido los neurotransmisores monoamimos noradrenalma, dopamina y serotomas, y más recientemente los neurotransmisores glutamato.

y GABA (ácido y amanobutícico) y sos canales iónicos asociados. Se cree que los sintomas de los trantoenos del bumor implican una disfunción de varias combinaciones. de estos peurotransmisores y canales iónicos, y todos los tratamientos conocidos para los trastornos del humor actuan sobre uno o mas de eues. Hemos tratadoampliamente el sistema de la dopamina (Capitulo 4; Figuras 4-2 a 4-.3), el sistema de la serotonina (Capitulo 4, Eiguras 4-36 a 4-51), el sistema del glutamato (Capítulo 4, Figuras 4-20 a 4-28), y los canales tócicos (Capitulo 3; Figuras 3-19 a 3-26). Ago, anadimos otros dos sistemos de neurotransmisones la noradrenalina y el GABA. Antes de discutir còmose cree que estos neurotransmisores y canales de sones están implicados en los trastornos del humor, comenzaremos con un análisis general de la poradrenalsna, GABA, y sus receptores y vias.

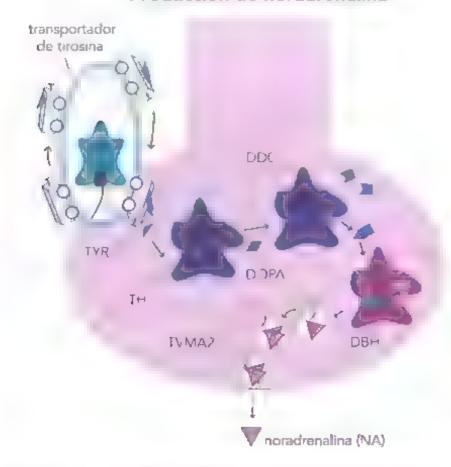
No adrensting

La neurona noradrenergica utiliza la novadrenalma (noradrenalina) como neurotransmisor. La novadrenalma se sinteliza, o ne produce, a partir del aminosicido precursor, la tiroxina, que se imisporta en et sistema nervioso desde la sangre por medio de una bomba de crasspon e activa (Figura 6-12). Una vez dentro de la menoria, in tirostina es accionada por tres entamia en secuencia, primero, la tirosina bidroxilasa (Tf4), la entama limitadera de la velocidad y la mas importante en la regulación de la sintesis de norad enalma (NA). La tirosina hidroxilasa convierte el antiroxida, frosina en DOPA. A continuación actúa la segunda enzima, la DOPA descarboxilasa (DOC), que convierte la DOPA en dopamina. DA). La propia dopamina es un neurotransmisor en las neuronas DA, tal y como se ba comentado en el Capítulo 4 y se ilustra en la Figura 4-2. Sin embargo, para las neuronas NA, la DA es mito un precaraor de la NA. De becho, la tercesa y oficia a enzima

de sintesis de NA. la dispansina β- Adroxilosa (DBH convierte (a JA) en NE - La novadrenatina se a macena entonces en poquetes strapticos llamados vésiculas hastaque es liberada por un impulso nervioso (Eigura 6--2)

Dos percepules enzimus dest metoras a catabólicas ponen fin a la acción de la noradrenalma, convertiendo la NA en metabolitos mactivos. La primera es la monumiano atuitasa (MAO) A o B, que se encuentira en las mitocandrias de la neurona presmaptica y en otras augares (Pigura 6-13). La segunda es la catecor O metilicanistensia (COMT), que se cree está localizada en grais parte fuera del terminas necvioso presmaptico (Figura 6-13). La acción de la NA puede ser terminada no

Producción de noradrenalina



Producción de notadranatina, la strosina TYR, un precursor de la notadrenatina (NA), se introduce estips ferminates de Mala laves de un la reportada de se instituy se considera en DQPC mediante la entre la historia mide solara. El A la mite la Miñ A militar necesión de CA por la negoria (Miñ A de la migra del 19 19 militar que de la necesión de NA) de empresa a en vescular in applica abtividade. El militar de mondaminas 2 TVMA, y se alimaçese alla hasta su iberculiar en a grappia durante la neulotranamisión.

solo por enzimos que destruyen la NA, sino tambien por una bomba de transporte de NA que la ret ra de ac mai en la sinapos sin destrurla (lagura 6/14). Je becho, dicha-NA mactivada puede ser restaurada para so reatidzacijin. en an posterior impulso nervioso netrotranshisor La bomba de transporte que termirin la acción sinaptica de la And the many of the many of the party of the y a veces "homba de recaptación de MA" Esta bomba de recaptación de NA se localiza en el terminas nervisisonoradrenérgico presináptico como parte de la maquinaria. presmaptica de la neurona, donde actua como unu aspiradora que saca la NA de la siliapsis, fuera de los réceptores sinàpticos, y detiene sus acciques sinapticas. Una vez deniro de las terminajes nerviosos presinapticos. la NA puede almacenarse de mievo para au posterior. reutilización cuando llegue otro impulso nervioso, o puede ser destruida por las enzimas destructoras de NA veigura 6-13).

La neurona noradrenérgica está regulada por ema multiplicidad de receptores para la NA (Figura 6-14). El transportador de noradrenaliga es un tipo

de receptor, a masa, quir el transportador vesic. forde monocumnas 2 (1 VMA2) que transporta NA del citophama de al neurona presmaptiça a las vesicolas. de a macenamirento (Figura 6-14). El transportador TVMA2 se discutio ampliamente en el Capitulo 5. ya que el transpoltador TVMA2 de los terminales. perviosos de la dopamina es el objetivo de los tratamientos para la discinesso tardía (Figuras 5-10 a 5-12). Otros receptores de NA se carafican como ot, α_n, α_n ο α_n ο como β β, μβ. (Figura 6-14). Todos pueden ser postsinapticos, pero sólo los receptores ex pueden actuar como autorreceptores presinapticos (Figuras 6-14 a 6-16). Los receptores postsinápticos convierten su ocupación por la NA en funciones fisialógicas y, en ajtoria instancia, en cambias en la transducción de señal y en la expresión génica en la neurona postsinaptica (Figura 6-14)

de NA, poe la que se denominan "autorreceptures" (Figuras 6-14 y 6-15). Los autorreceptures e., presimplicos se localizan tunto en el axón (es decir.

Terminación de la acción de noradrenalina



Figure 6 - 3 Terminactión de la notión de la norndrenalina La acción de la noradrenalina quede termina la havér de multiples médanismos. La noradrenalina puede ser transportada lugra de la highdesirá sudaptiva y de vuerta a lo neu lena pre impartida a travel les las que do ni de nel adresa ir. In AT i inde pue les entraseda la alsa las filias o Pitra pri bilinada e incina partida a vive la la prima se en la Cina de la Milla de la massique destrolarada la las las filias entras que destrolarada la adresa a la prima a la propertida de la prima partida del prima partida del prima partida de la prima partida de la prima partida de la prima partida del p

Receptores de noradrenalma



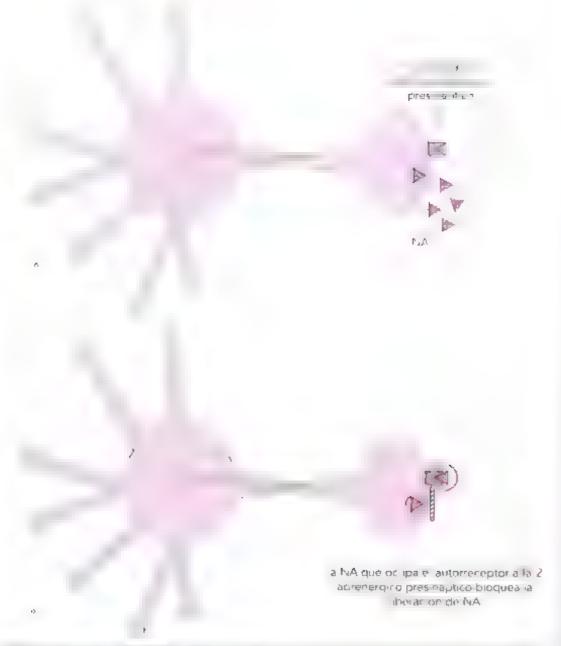
4. Beceptores de novadronalina. Aqui se muestran los lédecimies de la no indirenamia que regulan su neutotra ismisión dans la unitar o un recipio de situación a la unitar por la completa de la unitar de la unitaria del la unitaria de la unitaria del la uni

a ste term ares bigulare. Tyle Steamurare elidar soma y en las cendridas cercanas. side es as segundos receptores o presmápticos. part ceptures it somatione into is higher sirecepto es il preschiptions son importantes. pur is all a or receptates to communes come ios somatodendenticos son autorreceptores. Es decir, his recept ness to pres agricos reconocen in NA impenso dera in Egianie as 6 to Asi lis epines of presidaptions at his core qualification a haine nore ing callendar - tare ne lo que secomo seña reguladora oc a roab achtación a La est mulación fe es e recento devicer the remotes united in action for here onal 1500 procures notice of the establightamente para in ried to at threest absolute or a financial fidial energy at yathe lest elements ella manna una vez que a usa le ace or as demastado a taly el amorreceptor ha sido.

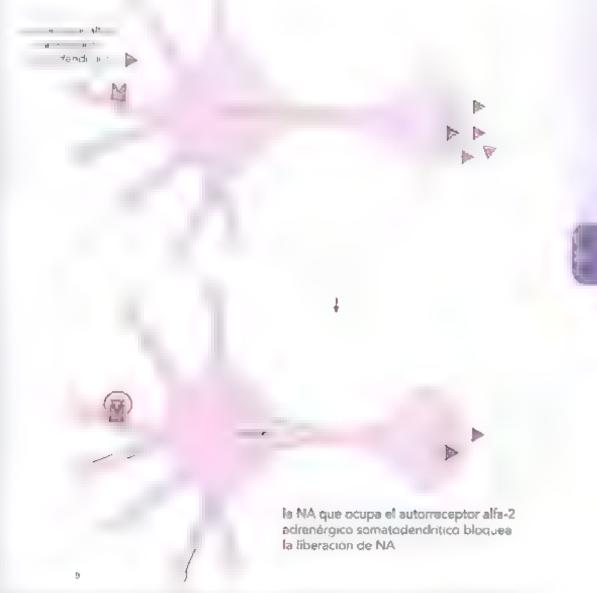
es intidad i Convierce esa ha que o situro acos puede do sole imitario, de nomenarador la nel mondificación de sole imitario de receptor es presonaphicos a como la macos antagonis na de este in micro de uptor cono la macos antagonis na de este in micro uptor cono la macos antagonis na de este in micro putor cono la macos antagonis na de este in micro putor cono la macos antagonis na de este in micro putor cono la macos puede se cono sa aumentar la heracitor de NA.

GARA who in course

ABA es e principa menorarismisor de bindo del cembro y norma menoraries militario montro tante. Il montre el la rechici nui de la juli y sond or much as permisas qui concre o el sa 8A su produce di se sinteta a a puto della norma single antique del glutario de como la associació de la esta de glutario de desarroscilas a Associació Pegara 6 de 1 de a 19 que se montre el cuatronas presimplicas el ciabla es a masportador a la servicidas sinaplicas de los transportadores vestidares de any nota dos (1. A AT).



Receptores a equil priminal prénise Aquil exemps on los autores epi iras indirente opriminal production de la manda en administration de la manda en adminis



donde se almacena hasta que se ibera en la simpsis du ante la reprotra samissión inhitoria (legora 6 - 7). Las actiones stoapheas fel (LABA son terminadas por el transportador presinapheo de GABA, GAT), también conocido como bomba de recaptación de GABA (Figura 6-18), análogo a transportadores situlares para otros neurotransmisores discutidos a lo fargo de este texto. La acción del GABA también puede ser terminada por la enzima GABA transaminass (GABA-T), que convierte el GABA en una suntageia mactiva (Figura 6-18).

Hay tres tipns principales de receptores GARA y númerosos subtipos de receptores GARA, Los tipos principales son los receptores GARA, GARA, y GARELES de 19 l'assemblemente GARA, and l'Allemante de 19 l'assemblemente GARA, están vinculados a proteinas G y no a cauntes iónicos (Figura 6-9).

Subopas do receptores ("ABA",

Lo estructura molecular de los receptores GABA, se muestra en la Figura 6-20. Cado subunidad de son receptor GABA, tiene cuatro regiones transmembrana (Figura 6-20A). Quando cinco subunidades se agrupan,

St produce GABA



be produce helde gasternamentale modulitario GABA.

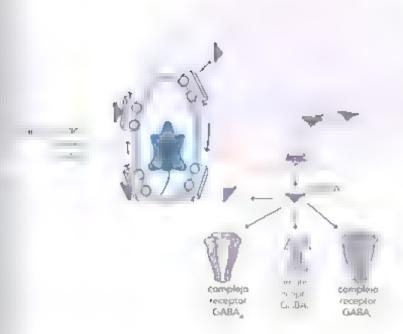
El timo si as tra tra in tra que presi a la materia de actual de

La acción de GABA termina

transportation de CARA (A)A

a 6 La arción del acidi gamma amingtissim p (GABA) ermina utábilism the CARA medicational a 2021 In 11 1124 metall mos E GARA pueue ser mansportado fuera de la hondin ara i i spisma y victori. de 4 del Pedra presidental de la Antis de tra sportador de GASA (GAT dunde prede ser reempaque ado para la use to up to differently an opening ona vez que o HABA Est. It. tran gordado de zuelta a la nesusa pare le convertir e promoverstant a little or a a tra o stomen ma sABA transalminasa 'GABA T)

Receptores GASA





tor receptaries GARA, conmotipiones acoplados a la proteina G que pueden warse a canales de calcio p potenti

Forman de receptor GABA, intacto con un canai de cloruro en el centro (Figura 6.208). Hay muchos subtipos caferentes de receptores GABA, dependiendo de que subunidades estén presentes (Figura 6.20C). Las subunidades de los receptores GABA, tarabien se denomician a veces isoformas, e sucluyen et (con seia isoformas α), β (con tres asoformas β , α , β). Y (con tres asoformas γ , α γ), δ , ϵ , α , θ y ρ (con tres asoformas ρ , α ρ .) (Figura 6.20C). Lo que es importante para esta discusión es que, dependiendo de las subunidades presentes, las funciones de un receptor GABA, pueden varias significativamente. Así, aos receptores GABA, pueden clanificarse por las subunidades específicas de las isoformas que contienen.

Los receptores GABA, también pueden clasificarse en otros subtipos: los que son sinápticos e baroiéticamente mediadores de la neurotransmisión fásica, y los que son extrasinápticos y facilitan hiporéticamente la neurotransmisión tónica (Figora 6-21). Otros sistemas de clasificación se busan en silos receptores GABA son sensibles a las reconocidas. benzodiacepinas o insensibles a ellas. Algunas de estas clasificaciones se solapan, ya que los receptores GABA, que contienen una subunidad y tienden a ser sinápticos, para facilitar la neurotransmisión fásica, y a ser sensibles a las benzodiacepinas. Por otro lado, los receptores GASIA, que contienen una subunidad ó tienden a ser extrasmópticos, para facilitar la neurotransmisión bánica, y a ser insensibles a las benzudiacepinas.

Los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas tienen varias características estructurales y funcionales que los diferencian de los receptores GABA, insensibles a benzodiacepinas. Para que un receptor GABA, sea sensible a las benzodiacepinas oebe ha terra de unidades filmas una unidad y del subtipo y, o y, enás dos unidades o del subtipo o, o o, (Figura 6-20C). Las benzodiacepinas parecen uninse a la región del receptor situada entre la sobunidad y /y, y la subunidad o, /o, /o, una molécula de benzodiacepina por complejo receptor (Figura 6-20C). El propio GABA se une con dos moléculas de

Estructura de los receptores GABA,

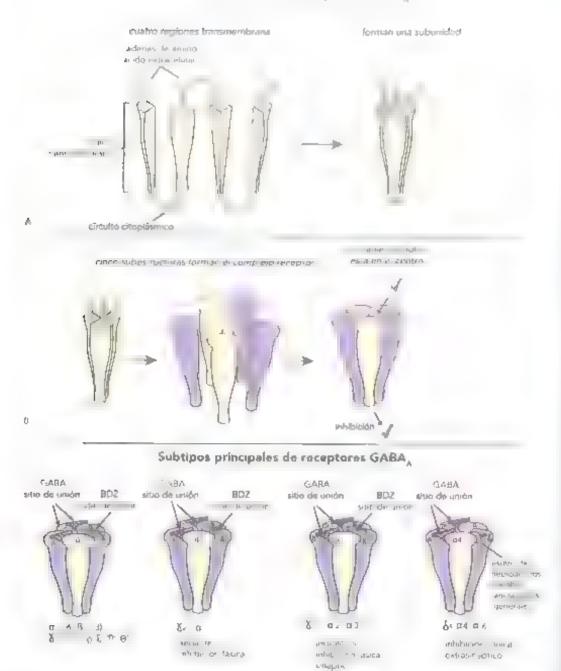


Fig. 2.— P. Receptores de acido gamma-aminobylisico (GABA_{2,2-A}) Aqui se muestran las cuatro respones tratismembrano que fotbase una subunidad de un recentor (GABA). B. Hay cindo lopas de essas subunidades en infecet in GABA, compretamente constituido en ayel rentro ha un al purido foro C. Dife enter ripas de subunidades aprimiras a matika sezorinas o subtigos pueden problem o poba con a un en estad GABA. El as su sum que son que una alla della der tres tradiciones a matika sezorinas o subtigos foros des poba con a un en estad GABA. El as su sum que son que subunidades della della des contenças con problemas handa subupo de receptores GABA, dependera de que labunidades contenças cos receptores GABA sensibles dias benefonarepinas (BZYCos dos controles de contenças com la desarro de la controles de la co

GABA por completo receptor la los situs agonistas del GABA en las regiones sel receptor entre las amidades de la veres también denominado sitie or ostérico del ABA (Figuras 6-200 y 6-22)

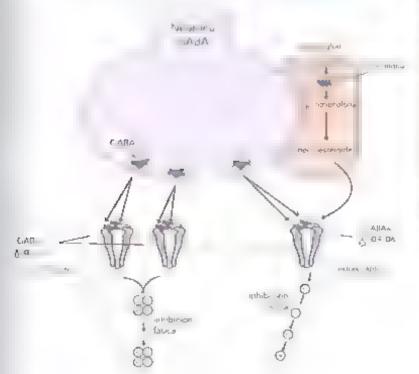
Actuanue solo, el GABA en sus situas agonistas puede agmentar la frecuencia de apertora del canal de cloro dentro de todos sus subunidades (véase a Figura 20), pero sólo en una medida limitada (comparar. las Figuras 6-22A y 6-22B). Dado que el sitio para las the content of the second the second tea gen a deathermen new at the w at the state of the state of Hera tie off out the agence of a firm An early Diller plant in the front S. a at the har a day of and más eficaz en los receptores GABA, aumentando ... ••• de apertura de los canales de cloro inhábitorios Fig. 1a 6 x 20). la ace on se denomina "modutación" ajostérica positiva", y los benzodiacepinas se denontinan akostéricos poxitivos (PAM). Curiotantente, GABA debe estur presente para que el PAM funcione. feomparer las Esguras 5-22C y 6-22D). Las acciones de las benzodiacepinas en los receptores GABA, sensibles

a las benzodiacepinas son esencialmente las acciones de un agonista en sus sucos oloxienas positivosa, purque suacciones poeden ser revertidas por el antagonista mentathomazenil (figr ra 6-73), que a veces se ula za para revertar la agestesia con benzodiacepinas o las sobredosis de benzodiacepinas.

or an in the large test was dereceptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas (conearly and the track postsinàpticos y que facilitan un tipo de inhibición a new last the state of the sta produce en safagas de astrobición desencaderradas por concentraciones máximas de GABA fiberado smapticamente (Figura 6-21). En teoria, las benzodiacepinas que actuan en estosreceptores, particularmente los subtipos ca agrupados en los aitos posisinapticos de GARA debería y ejercer un efecto ansimi uco debido a la riseiora de la Ambicionpostanáptica Jásica. Sen embargo, no todos ios receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas son minutes Be . Indo a secure 1404 of the a las benzodiacepinas con subunidades G. puedenser los más importantes para regusar sueño y son los

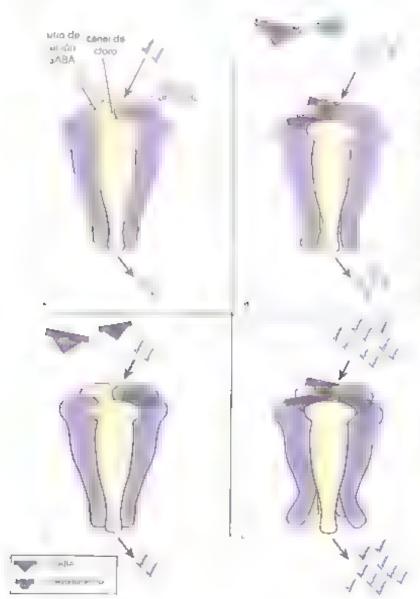


Dos tipos de inhibición mediante GABA,



Mediation CA 4 de a que um one a y hash a not recommendade senuit e anachie odinospiras de nonezene auch englis strong that is y sin electors, we brequies must have median a utilizare i mais o to qual neutre en « uplosiones dienno adenadas po-Claure a govern fibe ado snap wa he we con oprophores GABA, insensibles a ties in a merigan appropriasqua e stonique - nele po son to remaption y hacia se a de la capele di

canting the GARA questionando listera se a de la lingue de la compositional del la compositional de la compositional del la compositional de la co



4,151	19 M	or non-alless in tea-
P	11	
2. 4		
		d .
Ele		
11	- d - h	
		-11 h
con	- 11	the fig.
h e	Or '	n/0 ≤,
4.6	· 1	al · ·
att	,	II.
)·	'F-II	1111
المنهول ال	The second of	-21- 141 1- E1
C .	ABA	10" "
Iran	lı .	Hote P
Dar	w. n. bit.	Approximate the first of the fi
10.1	11.0	II II II II II
rli	45.05	For Action of
al"	4 41231	ember of executing
648 A	11 * 11	p det
[41.	to trib 61	4. (1 II
COST	u dande	an appropriate
11.11	11	
10	3 4	Hr r ja.
C/A	5 4	a li' sich
11	4 4	149 16 1 14
E-III	4 144	0 0
Nº1	II P	HATTER VEV

supuesto objetavos de dumerasos agences high ricos seda tes inclusos las tenzad acapitas y los travás no he anharcina de receptor analogo y el el el esta porta de los contros se ABA y los farmacos que se nen a el se tra an con mas deta le en el Capitalo O se are los lastras en sicilios acidentes algunos de que tambien se aner a os receptores GaBA sensibies a las benzod si en las, yease es capitano. El son se la vos son para el esta subtipo de sel co, en al a sa Solita por de los receptores GaBA sensibles a las benzontacepinas.

con sum radades or a negliación de la ansiedad y sem las importan el en anegliación de la ansiedad y sem las premioras da as or tos ansiedad y sem las hipporteas securios que sola a zan en el tapa que 8 sobre la ansieca di a el el Capara de la Pigara de la Milla, Alema mente las helicidas repursos las ombles no son serectivas cara nos receptores la ABA de differentes subunidades or la expresión amornas de las sobre la deservación de la capara de la expresión anticidades or la expresión amornas de las sobre la deservación el capara de la expresión de especial de especial de expresión de especial de especial de expresión de especial de



de berszeundepinas y la abstanencia, y leócicamente poorte estar afterada en pacientes con diversos trastornos psiquiatricos: incluyendo diferentes subpoblaciones de depressón

Lin receptores GABA, insensibles a les henzodiacepinas son los que tienen subunidades ti., ti., γ ο δ (Figura 6-20C). Los receptores GABA, con una subunidad ő en lugar de una aubunidad y además de subunidades (1, o (1, no se uner a las benzodiacepinas. Los receptures GABA, insensibles a las benzodiacepinas se anen, en cambio, a los esteroides neutoactivos, y posiblemente al alcohol y a algunos anestésicos. generales (Figura 6-20C). El sitio de unión pura estos moduladores no benzodiacepinicos se localiza entre las subunidades (2 y 8, un sitin por complejo receptor (Figura 6-20C). Dos moléculas de GABA se puen por complejo receptor de los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas en los sitios agunistas de GABA. (ortostéricos) situados entre las subunidades ot y B (Figura 6-20C), al igual que en los receptores GABA, sensibles a les benzodiacepinas

Como ya se ha mencionado. Ios subtipos de receptores GABA, insensibles a las benzodiaceptoras (con subunidades & y subunidades &, o ot,) se crée que están localizados extrastraspicamente, donde captan no solo el GABA que se difunde de la sinapsis, sino también esteros des neuros ctivos sintetizados y liberados por la gha (Pigura 6-2.). Se cree que los receptores GABA, facilitan un tipo de inhibición en la neurona postanúptica que

est encar en remaste con la adribution l'asica lacintada per los receptores GABA, postsanápticos sensibles a la barrada estar regulada por los niveles de motéculas extracelulares de GABA que han escapado a la recaptación presináptica y la destrucción encimática y pessinten entre las necarotransmisiones y son potenciadas por modulación alos érica en estos sitios.

Por la tanto, se cree que la imbiblición tómica: establece el tono general y la exctabilidad de la neurona postunaptica, y que es importante para ciertos eventos reguladores, como la frecuenciade descurga neuronal en respuesta a las señales. escitatorias. Dado que los esteroides neurosctivos tienen propiedades antideprieuvita (véase el Capitalo 7), se ha planteado que alganos pacientes. deprimidos pueden tener una falta de inhibición tonica gormal y, por tanto, demaniada excitabi idad en algunos cardattos cerebrales. Hipotéticamente, esto podeía caliparse mediante la administración. de esferoides neuroactivos, provocando una mayoreficiencia en el procesamiento de la información en esos circuitos cerebrales y la reducción de la depresión. Es posible que los esterpides neuroactivos puedan tener tambien, importantes acciunes ansiolíticas. ¿Por qué una apertura más tònica y supuestamente mantenida de los canales de cloroseria algo bueno para la depresión? En el caso de la depresión posparto, se podria explicar sobre la

base de que las mujeres embarazadas t niveles circulautes y presumblemente cerebrales. de enferordes neuroactivos. Chando dan a luz, seproduce un descensa precips ado en los niveles de esteroides neuroactivos circulantes, hipoteticamente ocsencadenando la aparteión repentina de un episodio depresevo mayor cuando se pierde la mhibicion tórsica. El restablecimiento de los niveles de esteroides neucoactivos -y la anhibición tónica. distante 60 horas de infusión intravenosa puede ser suficiente pora que el paciente responda revirtiendo вы дергенфи у después con un tiempo adjetional. para adaptarse a los niveles más bajos de esteroides neuroactivos después del parto. Esta es una teoria raganable pero aún no probada. Puede que sea un paco mas diffeil entender por que la modulación alostèrica positiva por un esternide neuroactivo trataria otras formas de depressión, y ràpidament-Sin embargo, los exteroides neuroactivos ejercen sux rfectos antidepresivos, siendo claramente los sitios GABA, extrasmapticos insensibles a benzodiazepina ice objetivos, porque las benzodiacepinas que accium en los sitios GABA, aensibles a benzodiazepina no tionen una acción antidepresiva fuerte. Cabe destacar que los esteroides neuroactivos actuan (anto sobrelos receptores GABA, sensibles a benzodiacepina. como sobre los receptores GABA, insensibler a benzodiacepina. Sin embargo, au ûnier acción tienenlugar en los sittos tasensibles a benzodiacepinas y es esta acción la que despierta un graz interés sobre como los esteroides neuroactivos facilitan hipotéticamente sus acciones antidepresiyas

La hipotesis monoaminérgica de la doproxión

La teoria clásica acerca de la etiologia biológica de la depresión hipotetiza que la depresión se debe a una deficiencia de neurotransmuores. monoamusérgicos. La manía seria lo opuesto, debido a un exceso de neuroteansmisión monoaminérgica. Así, la idea em que en ocasiones distrinuta la captidad "normal" de neurotranse: sures monocati, nergicus - ig. ru-6: 24A) quiză por un proceso patológico desconocido, estrés o drogas (Figura 6-24B) dando lugar a los síntomas de depresión. Hoy en dia no se dispone todovía de evidencias directas que apoyen la hipótesis monoaminérgica. Se realizó un granesfuerzo, especialmente en la década de 1960 y en la de 1970, para identificar las deficiencias teóricas de los neurofransmisores monagin, nergicos en depresión y su exceso en manía. Hasta la fecha este esfuerzo, desafortunadamente, ha producido resultados mixtos y a veces confusos, abriendo la puerta a la investigación de mejores explicaciones

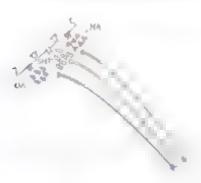
del Vinculo potencial entre monda minas y Gazgornas del luccios

- of hipotesis distreceptor reco. amino gico.
- · lactures negrot of cos

Debido a estas y otras dificultades con la hipotesis. monoammergica de la depresión, la atención de las hipótesis acerca de la etiología de la depresión se ha trustadado desde los propios nettrotratismisoses monoamunergicos hacia sus receptores y los posteriores eventos moleculares que estos receptores desencademn, escluida la regulación de la expression génica y el papel de los factores del crecimiento. También hay un gran anterés puesto sobre la influencia de la natura versos nurtura (genes frente enturno y epigenética) en lus circuitos cerebrales regulados por monoaminas, especialmente to que ocurre cuando se combinan cambios epigenéticos por experiencias vitales estresantes con la herencia de diversos genes de riesgo que pueden hacer a un individuo vulnerable a esos factores de estrés. ammentales

La hipòtesis de los receptores neurotransmisores de la depresión postula que una anomalia en los receptores de las neurotransmisores monoant - sg. os. conduce a la depressión "Figura 6-24B). Así, si el deficit de neurotransmisores mogoammergicos es el tema central de la hipótesia monoaminergica de la depresión (Figura 6-24B). la hipótesis de los receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos sobre la depresión lleva este tema un paso más allá: a saber, que el agotarmento de neurotransimisoses causa una regulación compensatoria a: alga de tos receptores postanapticos de dichos neurotransmisores (Figura 6-24C). En general, también falta evidencia en este sentido. Los estudios post mortem generalmente muestran un incremento en el número de receptores de serotonina 2 en el côrtex frontal de pacientes que se han suicidado. Además, algunos estudios de neuroimagen han identificado anomalías en los receptores serotoninérgicos de pacientes deprimidos, pero esta spins may in a interest extree la centificación de lesiones moleculares consistentes y replicables en receptores mond a time git is called depression be esseanodo no existen evidencias claras y consencentes de que a deherencia mendamane qua lastito le la de, respectivoto extro extra la mitical moneuro largico. "rest" Igualmente, no existen evidencias claras y convincentes de que las anomalias en los receptores monoammergicos justifiquen la depresión. Aunque la hipòtesis monoaminérgica resulta obviamente demasiado simplista para explicar la depresión, si ha permitido focalizar la atención en los tres sistemas de neurotransmetión monoaminérgica: poradrenalma, dopamica y serotonina. Esto ha llevado a una mejor

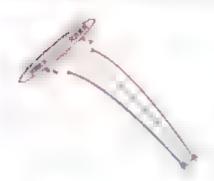
Hipot is sidel receptor monoaminergico en depresion



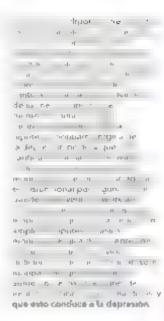
estado normal sin depresión



depresión - por deficiencia de mondaminas



por a fall a de monnair las





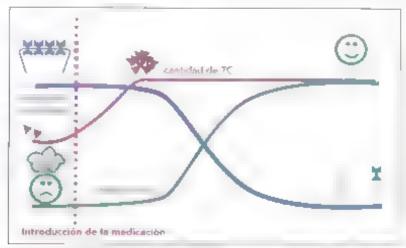
compression del fancionamiento fistologico de estos res neutraratoriosites y más operones de tratamiento farmacológico para la depresión, con mainerusas variaciones terapeciadas sobré el tema del objetivo monorminérgico. Estas estrategias tempénhicas y farmacológicas se tratan en profuzidadad en el Capitulo 7

Más allà de las monoaminas: La hipotesis de la nouroplasticidad y la nouroprogresion en la depresion Uno de los indicios de que la depresión po se debesimplemente a monoaminas deficientes y que los armacos para la depresión a aplemente restauranesas munoammas deficientes es la observación de que los fármacos clasicos para la depressón aunyentan lasmonoaminas casa de anmediato, pero la inejora clinicade la depresion se retrasa unas semanos (Figura 6-25). Esto condujo a la búsqueda de eventos moleculares que se correlacionan en el nempo con el ínicio de ins efectos antidepresivos efficeis. Algunos de los priments descubrimientos mostraron que el retraso en la regutación. a la haja de los receptores de neurotransmisones trasla elevación inmediata de las monoaminas después. de la administración de farmaces paga la depresión se correlaciona en el tiempo con el micio de los efectos: untadepresivos clímicos "Figuras 6-25 y 6-26). La regulación à la baja de los receptores de neurotransmisores también se coffetae tha contrar a minton of colera bring and the lights. efectos secundarios de los fármacos utilizados para tratar la depresión.

Otros eventos moieculares que se correlacionan con el morsiento de tricto de los efectos antidepresivos cunjos.

trus la adru mistración de fármacos para la depresado melayen la statesa de actores de crecomiento como el 8DMF (factor perirotrófico derivado del cerebro) (Figura-6-27). Una hipótesis actual notable es que el estres, la infla nación y otros factores geneticos y ambientales. (como la adversidad en los primeros años de vida, e). microbioma y las enfermedades cronicas; conducen a la pérdida de factores de crecimiento (Figura 5-28) y esta conduce a su vez a la neuroprogresión, empegando por la falla de mantenimiento sináptico y luego la perdida de sinapas y de arborización dendrítica, y enultima instancia conduce a la pérdida de las propias. neuronas (Figura 6-29, izquierda), momento en el que la neuroprogresión se vuelve irreversible. El electo de la périlida de factores de crecumiento en el mantenimiento de la integradad sináptico de los factores de crecimiento y la conectividad se muestra en los insertos microscópicos de la Figura 6-30 (véase la perdida de espinas dendríscas. que indica la géndida de sinapsis qua derecha). Ominosamente, puede observarre elevados grados de pérdida sináptica y neuronal en las exploraciones cerebrales de resonancia magnética estructura; (Figuro 6-30). También hay informes de estudios de neuroimagen funcional de la conectividad anurgial de los carcuites cerebrates en la depresión.

La neucobiologia hipotética de la neuroprogressión en la depresión es multifactorial (Figura 6-31). Además de la posible producción deficiente de factores de crecimiento (Figuras 6-27 a 6-29: 6-31), existe también la teoría de la destegulación del eje hipotalamico-pitaliario adrenal (HPA) en la depresión, y esto también contribuirta a



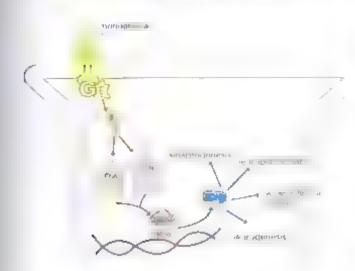
I total Curso semperal de los efectos du los tarmecos para la depresión cara logica supresenta los la electual de los efectos de los sarmas os utilizados para trata la depresión cambios clíne los cambios en la semilidad de los recopiores. En contreto la cantidad de nos otransmistras cambios en la semilidad de los recopiores. En contreto la cantidad de nos otransmistras cambios en la semilidad de los recopiores en la semilidad de los recopiores. En contreto la cantidad de nos otransmistras cambios en la disense el la atoridad de los recopiores en la cambio de los recopiores ha dado fagar a la hippreses de que la cambios en la general hillad de los secones de los neuros un mismos pueden media los entretos para la la hippreses de que la cambios en la general hillad de los escones de los neuros un mismos pueden media los entretos finales de la saformación de plusación de de contration aguados.

Hipotesis del receptor de neurotransmisor en la acción antidepresiva

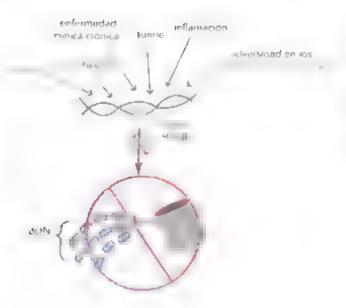


Figure Hippotesa del receptor de neurotransmusor en la acción antidepresiva. Autrique les tampas el para la depresión provocan provocan provocan de la minor ato la manura de la manura del manura de la manura del manura de la manura del manura de la man

Lo esta de monoamina aumenta la liberación de BONF modificando la inervación monoaminésgica

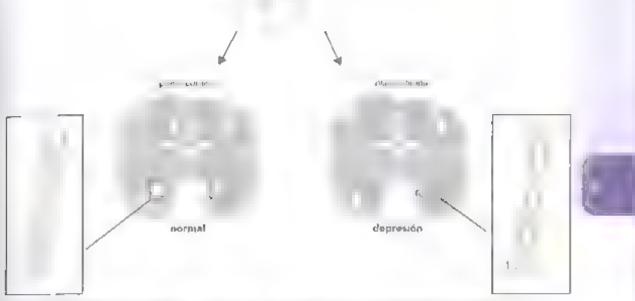


La tada! de monoamino y a liberacion del peter negletechnic tenendo del cerebro (BDNF) La hipoter side is neu optog in on de is depression estables eig ie la degliebitor es atra-All stipping to a mile do prater as motoranano i i regió posees y a plast-dad smap as E BDIsF tomentale in in a 1 y in a rollo de las neuronas inmedioras. of pour of their abstracts for it in a line supervivencia y función de reuronas eduluis y eyude a mitting in representationapt at wada que el BBNF es imperiante de anari nei liverqua neumna le descer y 10 siz - 10 s pode à inge a tree about a circle. En interno assort las bajos i rentris de BONF por don un tosa l'assapardida ejula cas longam ne gueder aumentar in the period belief and de BDNF in mondo as a case of transich for in visit time out of marks interaction. Association memoriale a disposition and are of the mone are mas por los inhibit diles de la les agradion. puede da luga la amento pinter preside los facto e e il ido i piete o mola la qua se contains only in an ellipse comios afectos china as

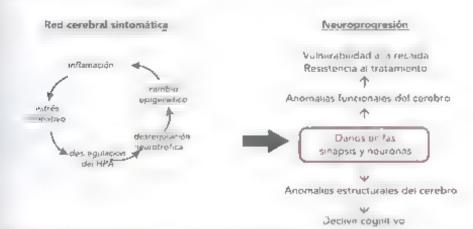


		-01 10	1.	are the artic
-11	11 1.1.			
[Fill]F	P.		H 16	- 11
	19			- 4
1).	1414	11.11.1	V 11	The space of
D.		11	- 1	-1-
A 11		4.0	11	
-qh	नार्व ।		119,4	11 11
d' d'	950	g. ir	A- 300,000	MICH.
az ili	0 0	dances.	il matter is	Tr.
4.050	4 1/11	91111	p.	-1
16	- II ·	d ·	4.0	nerp.
Que :	- Stigger	Tables of	FRIME out	remend :
poten	a highligh	regular of		





general de la espina a depleta en la depleta que en el de los de la constituer a ofico nomprometo el signe contitue a amb per el analizar y activida y alterna cama provide contitue a de espeta foto se el menor en la contitue de la regresida estructural del volumbra de hipocampo un el que los paramones con dopre el tenen menos espinas dendribuas.



T 130

Print our dans

1 La neuroprogressión en la depresión os multifactorial. La neuroprogressión en la depresión puede estar refacionada una lapta en entre la partir la partir de la composición de sego a la defenda partir de la composición del la composición del la composición de la composición de la composición de la composición del la

la neurodegeneración (Figuras 6-31-6-32A y 6-32B). as neuronas del área lopocampal y de la antigidala. normalmente suprimen el eje HPA (Fig. ra 6/32A), de nodo que si el estrés provoca una atrofia de las neuronas hipocampales y de la anogelida, con pérdida de suenput sobibitorio al hipotalamo, esto podria dai lagar u subreacHyldad del eje HPA (Figura 6-32B). (Figura 6-39B). En depresión, las anormalías del eje liPA han sido constatadas desde hace tiempo, incluyendo o vetes elevados de glucocorricoides e insensibilidad del eje HPA a la mhibición del feedbock (Figura 6-32B). Contamos con evidencia que sugiere que los glucocorisciades a altos. niveles podrían incluso ser téxicos para las neuronas y contribuir a su atrofia bajo entrés crónico (Figura 6-32B). Se están ensayando nuevos tratamentos antidepresivos. que actúnit sobre las receptores del factor de liberación. de corticotropina (FLC), los receptores de vasopresina B, y los receptores gracocurticoides (Figura 6-32B), en of tribut a second par-

del HPA en depresión y otros trastornos psiquiatricos

relacionados cun el estres.

O ro fai for que puede contribi e a la

alegeneur son en al mesos o Sobouty pacientes con depresión es la ser conflamación Thighra 6-33). Es deca, una serte de condictupes y facaires contribuyen a a collamación que avade el statemu nervioso cent as en una sene de trasfornos psiquiálticos, tal vez especialmente en la depresión (Figura 6-33). Estas factores incluyen on solo el estres crónico, sino cambién o obesidad, la adversidad en la vida temprano/infantil, la alteración del microbioma y nunterosas patologues inflamatorias crónicas (Figura 6-33A). En extor pacientes, la hipótesis és que estos. factores activan la microgha en el cerebro paca liberar. moléculas promilamatorias (Figura 6-338), que a su ver atracu a células comunitarias, como ntonocitos y marrôfagos al cerebro (Figura 6, 33C) donde иметтитрев la нециотальными (Fig. ra 6-33D), causan extres quanteo oxidativo. distanción mitocondría, disfunción del eje HPA, reducción de la disponibilidad del factor net rotrófico, y cambios epigenéticos en la expresión genética no

El eje hipotalàmico-pituitario-adrenal (HPA)

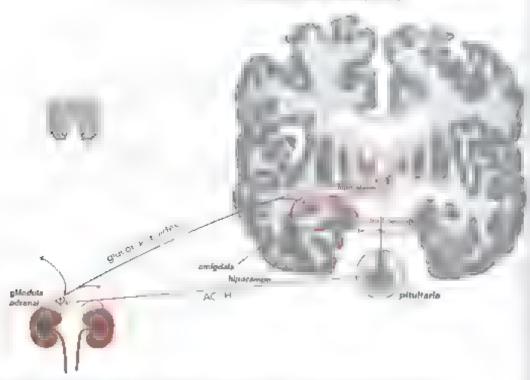
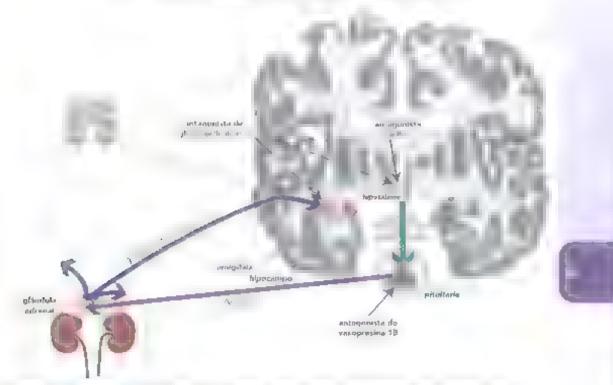


Figure 6-32A. Eje Mpotaláraico-pitultario-adrenal (HPA), de respuesta normat al estrás implica la activación del hipotalamo y un aumento l'estra ante de 1a de liberación de comestrapio. El 17 que o un escretimidad a les normados que a autoros de autoros de la proposa de la proposa de liberación de FLC le que pone fin a la escretita al estrés. La amigdata y el reportamento propurcionan información al hipotantes, para supremir se ocurar on del eje HPA.

Atroba impocampally HPA Imperactive en deprission.



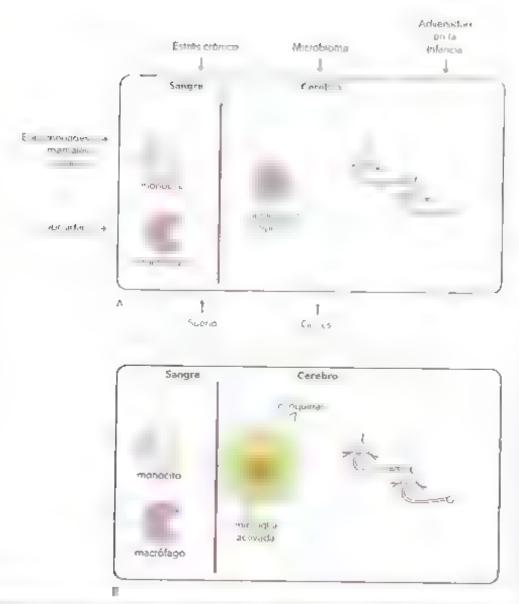
Atrofia htpdrampat y eje RPA htpdrampat v deptesión. En los articles de trocis i forma la excessiva itse articles de la contractiva del contractiva de la contractiva de la contractiva de la contractiva del contractiva de la contractiva del la contractiva del la co

deseada (Figura 6-31), lo que conduce finalmente a la percida de satapsia y a la muerte de neuronas (Figura 6-31 y 6-33D)

Otra hipótesis sobre la base neurobiológica al menos para algunos pacientes con depresión es que se trata de un frastorno del ritmo circadiano que provoca un retraso de fase en el ciclo de sueño-vigdia (Figura 6-34). El gradode este retraso de fase se correlaciona con la gravedad de la departión. Numerosas mediciones fisiológicas de los ritmos carcadianos también se alteran en la depresión desde el aplanamiento del ciclo diario de la temperatura corporal, la ejevación de la secreción de cortisol a lo largo del din, y también la reducción de la secreción. de melatorigo, que también suele alcanzar su ponto maximo por la noche y en la oscuridad (rigura 6-35), Las elevaciones de la secreción de cortisol y las anomalías del eje NPA en la depresión se han discutido anteriormente (Figures, 6-32A y B). Otros ritmos circadianos que pueden estar alterados en la depresión incluyen una reducción del BDNF y de la neurogenesis, también

comentados anteriormente, y que normalmente alcanzan su punto maximo por la noche. La desuccionización de los procesos biológicos puede ser tan acusada que es posible caracterizar la depresión como un fenómeno fundamentamente circadiano. Es posible, al menos para algunos pacientes, que la depresión se deba a un reloj circadiano "ruto". Numerosos genes operar de manera curcadiana, sensibles a los ritmos de luz y ordinidad y se denominan "genes reloj". Las anomarías en vitros genes del reloj se ban relacionado con los trastornos del humor y para estos pacientes con un trastorno del ritmo circadiano (Figura 6-34), los testamientos del ritmo circadiano como la hiz brillante (Figura 6-36A), metatosma cFigura 6-36B) adetanto de fase, retraso de fase, e incluso la privación del sucho pueden (ener efectos températicos.

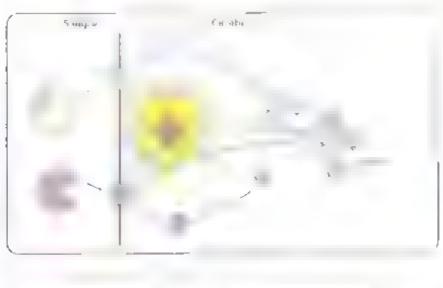
No solo todos estos diversos factores desençademados por neuroinflamación, el estrés, la genérica y el medio ambiente (Figuras 6-28, 6-30, 6-31 y 6-33) contribuyen a la disfunción sináptica y a las anomalias estructurales del cerebro con declive



Tipo s. Il Neurosoffatisación en la depresión. La neuroringeneral on en la tionrecion confra es a l'ellicionada con el desarrollo de residente in en algun. La ignose A. E. net est den el la regidad no ed el la lactición per net la principal de visua, la affe es en defini cirquianta, los problemas profesos de sueña y las enter nedades inflamación acceptada a desarrollo de la nella midianta, con Aquil el muestrar los surficies rimitar a las en a sangre y la malaglia en la poso en el la obra (El Si la microglia del larebro se antiva debido af estres rimito la obrasidad en parco libera, en equinas promismacionals.

funcional, sino que teoricamente acaban por conducera las, lo ragnos, resilesa ados clancos mas pace oescables en depresson.

deterioro cogni, ne duradero marci val te abitidad a mervos episodios de depresión existencia a tra amici e con farmaços monoair nergidos para la depresión Las epixocios deptesavos inavores se denominam por supursió segue son intorno de hamen de tilste a videpres, minade recho el qui non caso es e que mas se asocia con el deter ato general del lancionamiento pero la arti, ma asocial un mas filer il entre determo del funcionamiento. Escrib acesta de missa tiomas cognitiva a lo que qui as sejum poco sorprendente para al gunan ado



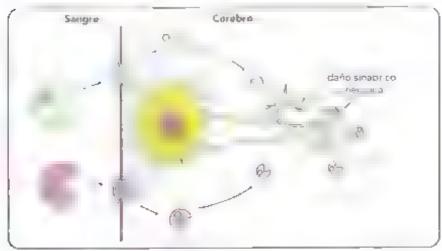


Fig. 3C can doquinas promilginatorias atque a las cólinas inmunitarias, como assimi nocimos y 105 Mai Mai Mai Galigas, al se semanocimos y comar infogor puede enter un la recular que un questa est es excelator y de las infogoradas afectar a la función del eja IPPA, medicir la di peribilidad de las ares expretroficos y proyectar cambios epigeneticos que, un alterna instancia, pueden conducir a la pérdida albáptica y a la maioria describa.

tra los del hamor y no trasforno cogo nyo lass

cam y a genro magen himilità se più el que el

delle le ignitero puede ma adestarse el la necesiudo

de le campa los pacientes deprimidos muestran

ma lactivarior de la siegli revice eblanes

mi classen el contro cogo nyo, como il cortes

pre la dorsolateral y el cirrlex cangulado anterior hi

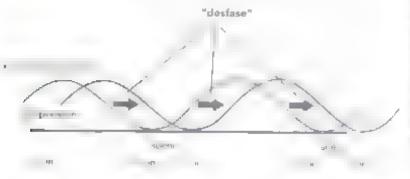
de lei tipaca qui en la de lesion se sa comerciada

am line ely se misita en la legura 6-10 mise como pona com la dorsolateral y el cirrle se con se sa comerciada

am line ely se misita en la legura 6-10 mise como pona com la dorsolateral y el cirrle se como se sa como pona com la dorsolateral y el cirrle se como se sa como por como como de se depressor los tratagas.

Los pacientes aeprimidos con vora nemes bipacarquates mas protectos tie ien del primistico di alestados con sombria es que la niementa en la deprimio empeora en tunción de minero de episodios depresivos uniteriores, como si dicitas episodios e eran per de ciales basa el cerebro y el lano pera actura, al verto man gente para apoyar esta inquietante posibilidad esta la obser pición de que la distinción cognitiva en la depresión puede esta debresión y con la districción de episodios a tellores de depresión y con la districción de esos episodios, y no

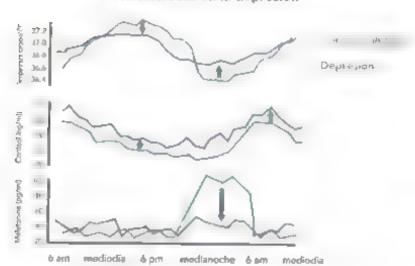
La depresión causa desfase en el ritmo circadiano de los ciclos de sueño-vigila



Expert 4-34 for depresion cause declare on el ritmo circardana de



Las mediciones fisiológicas del ritmo circadiano se von alteradas en la depresión

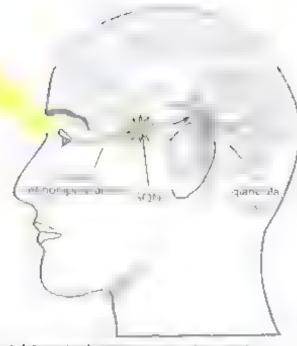


Las amediciones Insighting as the street circumpany. te scallu noa e la dopresion nation superson q manaple figure sie auch guier. irin likendo remontali illa. corpo al hiviese hor wonzles to approximate to be perendian and that in the de ume vir a la eripcion y todo: hor de ADN ca Qualitation to a reduce the not be the adopt to extend for para ona saled optional \$ 1.56 depression hay use all marrow the as words a new frontinguidy tion dries actions a ou a windo mesors Partuación en ia emperativa irpunta annon de sid to 24 h iras of misino arrow prote to one always do to a cort on 24 h locy also coma de prode invetes de metalonique

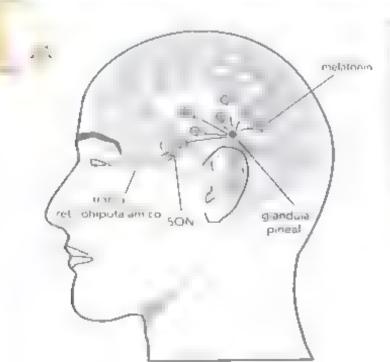
con la gravadad de los sintomas en un episodio actual, lo que una vez más apunta a un daño anterior. Los sintomas cognitivos son uno de los sintomas residuales más comunea si no el más común- entre los episodios depresevos una vez que la tristeza y otros sintomas se recuperan. Así, los sintomas cognitivos pueden perdurar más tiempo que los aintomas del humor en el trastorno des estre a ayor.

¿Hasta dónde Rega la disfunción cognitiva? Algunos estiman que es aproximadamente el mismo grado de deterioro que uno tiene después de una noche de privación de sucho, o después de una intoxicación etífica, o después de haber tomado una dosis alta de una benzoduacepora o un antibestamino. Intaginemos vivis todo el día, todos los días, con este prado de deterioro cognitivo. La disfunción cognitivo de este grado no estespecífica de los pocientes con depresión, simo que es amy común en mochos trastornos psiquiátricos, desde el trastorno unipolar hasta el bipolar la esquizofrenta. los trastornos de ansiedad/trauma/impulsivos, el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), y otros. El tratamiento de los sintornas cognitivos cos los tratamientos actuales en los trastornos psiquiátricos es, por tanto, una estrategia terapéutica importante, y existe

рот а посће



Estables inforto del dimo sucadiano marte 1. Antingo hay flori y in a come que prodoci afecto al encido marcina in el el mini a mas pri el el facto name el mesto el coju, viaja pur el fracto name i hasta el mullego supra quioschatica. SCNN en el hipoteramo C. SCNI por su pune avisa a la glandi la pineal forme, a la mullego supra quio mar Para nas per mas cin di que el menero una ferre aplanto de fire otroses al el apropio fini finite a primara fiora apromazada a propio el apropio de consenio de finite de propio de consenio de seguidad de seguidad de consenio de finite de consenio de finite de consenio de consen



file estat

re-Jun.

gata Trote

> Meiatonine y mino tircadiano furanto lui se se de de licumoath no hay aim rennas desde e tracio e inchipi giantico. al or link superarquiastrootion 'SOM' or as hipposalar to Ass. in oscu idas indi- a a la glar-cala pinna, quo produzila ineratorina provide at the state of the sta eostablecer los ritmos em adianes Para las personas con depresión. que tremen estratos e read anos. desregulados, la malatorina a primere hora de la noche puede ayudar e restablecer el nimo erreadians.

ana necesidad acucumte de mejores farmacos para o cognición. Mientras (anto, quizas la inejor oporturadad o escurados cognitivos y funcionales

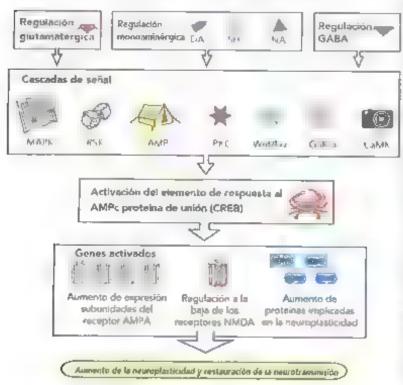
depresion es tratarla de forma temprana y

completa, siempre que sea posible.

Los cambios en los remitados estructurales y funcionales de hecho, pueden ser potencialmente reversibles cuando se detectan en la fase de pérdida de sinapsis sits pérdida de neuronas, y esa es la accionpostulada de los firmacos de acción rápida para depresión que actuan sobre los sistemas de glutamato y GABA desencadenar la formación de nuevas sinapsis. Estos fármacos se analizon en el Capitato 7 Aqui sólo mencionaremos que la mejura de la neoropiasticidad puede ser posible para ios fármaços. d rigidos a las monoaminas cuando estos fármacas. son elicaces. Alas reconstermente se ha rescubre lo que se pueden observar mejoras de neuropiasticidad en moderos are laboration and a neural area resort glutamatérgica con nuevos fármacos para la depresión. (Figura 6-37). Es posible que este tembién ocurra

cun res nuevos fármacos GABAérgrons que se estan desargotando actuamiente. De ser así, estos agevos aged es Benen un efecto antidepresivo tapido, ya qui sus efectos moteculares (Figura 6-37) pueden revert la pérdida sináplica y inostrar la formación de nuevas. smapsis en cuer ión de nimutos a horas (la reversió): de la perdida de sinapsis en depresión se muestro en la Figura 6-30: véase también el Capitulo 7), igualmente, los agentes dirigidos al giutamato, GARA y otros objetivos no monoaminergicos son prometedores para tratar a los pomentes que no responden a los teatamientos monuammergicos. El restablectimiento de las cascadas de transdeceión de señal asociadas a los neucotransmisores de transducción de señal por cualquier mecanismo que pueda tratar con éxito la depresión también aumentaria lipotencamente el SDNF y otros factores tróficos y, por tanto, restauraría las sintajata perdidas. En algunas zonas del cerebro, como el hipocampo, no sólo es posible restaurar las sinapsis, sino que es posible que algunas neuronas perdidas puedan. uncluso ser sustituidas por peurogénesis.

Mejora de la neuroplasticidad en vias posteriores con los nuevos fármacos para la depresión



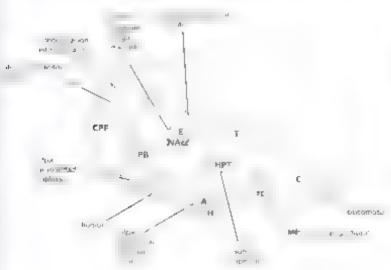
Efectors no vins posterinces en macuropiatheriad () a communi-Duedr habe una de mancia en la transduceuto de se hai descendente, olique reviale anna distribution de fasortes, who are note the temple acts in the messessipante is y interest infocusionapira, del reinbir 180MF - 6 tratamiento con formacos para la simpresson fanto. los (radio chales infoliationes de la recoptación intringamenergical forbiios nuevos agentos que alectua alglutareau. CARA up je a moder ma various aco din cast ladas messe qui ada una de los lo couns de señal. descritas es capaz de activor la profetoa de irriun a elemento de page of the AMPs CREB; you parente terrovoran, a en aestros defumidiosas genes impurados es la neuropia airidad inc. iidg e-8PNF Otro formo de plasticidad (inaprica. sa potenciación a largo plazo (LTP). implica el fortalecimiento de sinopsis a laves de la moderna, rên de los compilares de gloron eta la accessión de f.Reil sumerna a explicition de commo a-hydroxy 5 methyl 4. \$0%/701 prepiónico. AMPA y regula at in indigentials for the first of the rest. the options like Nome is disappointed NMDA La modificación de la rela ión AMPAINMDA aumer ando tos sAPA y estatue de la entreda de NMOA. puelle establice a homigrafas, inf glutamate y farithfar a neuropiasociuso en el cerebro deprimido

ASTORNOS DEL HUMOR

attended to the the second second a promote the sale of the artific or produces of april a disease, the restaurant of the residence of the state of was a consistency of the man 6 amentes e tempes e hierenses regiones. {I|.7 and the lost party pasterns in the authority of a conservation of the area of mybleme eses remove stay de hastane professional and the second the terminal of the state of the s tight liberature in comme an interaction of PORCE TO A TEST OFFICE OF THE PARTY OF THE 15 (1 2) 83h te ac into a questra. machine on solution the state of the s orangers, excito it is subvariantes? Por receipts official entropy infinisque cache as e par entes as completes at man and person er lift power for a first part of a real policy. na estra eggi para a liviar todos los songerias. at a le biblione in sie al la alla ale de le may as ma positic basandonos er a toque se legulari esos incustos especiticos por

100 400 tren trasformik psegniat feot. Esta estrategal tombier se sabe que se dirigen la regulación de esas mismos and the state of t I was at the control of the period pear in this coverage as rate autofrom a first of the second particular and deliber of a resort of the board of the standard of the ne to be a state to the state of the state o things a robert of the Control of the the first of the fact the different and the first that the di egi se en un ser pascio aura, li impia s area patient to according a second pero acronic me cos en ar las ej as a A 20 separts approximate from the second are the property of the second moreover give is not bly a plate of Bank and the street was a factor of the Is you as given a ron committee to a should appeals against the exception of the section of exception of a transfer of the section of the se the porar as here was a processor of social and macroselles as a casines interest in educate in surformas. Carla tende or las de secto to a actual a comas psiqui air sus tene neurot ansa isores distribuidos e о вен опекастри разка этик в тетри могари. egu a capa egunt cereb a la sote u a, more es tecca sa carse as high as 6 share the Lambana in

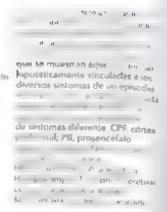
Correspondencia de cada sintoma de diagnóstico J. un opisodio depresivo mayor con los circuitos cerebrales que hipoteticamente funcionari mai



Correspondencia eithrador side inhan de stopresione vilus cro arths in after amones. en la actividad neuronally en la efficient a del marin almento de a mf -0 100 10 to use a partie the least a questi Muestran agui pioeden i indousi altis internas de ui apisadio. deprise e mayor a inche tidadi de cada región del cerebro está hipotéticamente asociada con una constelación diferente de some years. CRE the real time notation PR prienteface and managing NAC made accuse horse. T alamo HPT hipotalamo. А али фозии, п. в рошениро-TE is a superior of a second of the superior o espinat C cerebelo

Correspondencia de cada síntoma de diagnóstico como produo mensico com os coco tos preferos que hipotéticamente funcionan mal



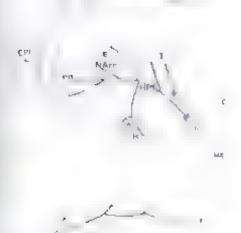


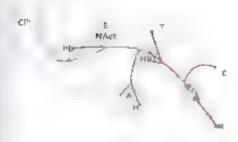
en cada región con firmacos que actúan sobre los neurotransmisones relevantes que regulan esas regiunes cerebrales puede reducir cada uno de los síntomas. La idea en que siempre que el ajuste de neurotraremisión específica facalidade por un neurotransmisor poeda mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en los circultos hipotéticamente defectuosos para cada siatoma específico, eso aliviará dicho simoma. Si tiene éxito, esta focalización de los neurotransmisores en áreas cerebrales podría incluso etiminar todos nos sintomas y bacer que un episodio depresivo grave entre en remisión.

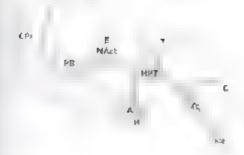
Muchos de los sintomas de la depresión relacionados con el humar pueden classificasse como demassado pocoafecto positivo, o demissado afecto positivo, o demasiado afecto negativo (Figura 6-41). Esta idea está relacionada con el hecho de que hay conexiones anatómicas difusas фермонованная еменум эте оправа до пероз Танка de a lupa anami este sistema que n pusa la reducción del afecto positivo, una disfunción difusa de la serotomina que impulsa predominantemente el aumento del afecto negativo, y una disfunción de la noradienal na que estáinvolucrada en ambos. Ast, la reducción del afecto positivo encluye sintanus como el humor deprimido, pero también perdida de felicidad, alegría, interés, placer, estado de alerta, energia, entusiasmo y confiama en si masmo (Figura 6-1. inquierda). La mejora de la función de la dopamina. y posiblemente también de la función de la nuradrenalina paede mejorar la información en los circuitos que median en este grupo de sintomas. Por otro lado, el aumento del afecto negativo incluye no sólo el humor deprimido, sino culpa, repulsión, maedo, ansiedad, hostibidad, trritabilidad

y soledad (fugura 6-41, derecha). La mejora de la función de la serotosima, y posiblemente de la noradrenalina, puede mejorar el procesamiento de la información en los cercinos que hipotéticamente median este grupo de simonas. Los pacientes con sintamas de ambos grupos, es posible que accesiten trataquentos de triple acción que potencien as tres cumurantas.

El mismo paradigma general de la regulación de los neurotransmixores en la eficiencia del procesamiento de la información en circuitos cerebrales específicos puede aplacarse a la mantia y a estados maxtos, asa como a la depresãon. Aunque una noción simplista es que el problema del circuito en la manía pisede ser el opuesto el de la depresión, es decir, demastada actividad en la manía frente a la escasa actividad neurona, y de neuralzansentores en la depresión, la realidad es que se pueden tener sintomas maniacos y depresivos al mismo tiempo, y se puede atravesar codo el espectio del bumor, desde in depresión total, con cantidades crecientes de manía, hasta llegar a la manía pura (Figura 6-7). Una noción más sofisticada y moderna del trastorno del humor es que la transmisión neuronal en circuitos cerebraies ineficientes puede ser caútica y no sólo demasiado alta o demastado bajo. Las álustraciones dibujadas en este capítulo implican a veces que hay una sola neurona que vo de un nodo a nivo en la red (véase, por ejemplo, la Figura 6-40), pero la realidad es que cada nodo de la red está conectado por un vasto haz de neuronas, y no todas ellas funcionan hipotéticamente de la misma manera en un trestorno del humor. Algunas pueden tener una neurotransmisión que tal vez esté







elevada disminuida o norma i y otras que vacilan animinute de acima a abajo en la actividad Noics Con acique on par ente pueda presentar si nomas on maza concomitante duran e un epis si i) depres si i)

E gura 5-40 Principales proyectiones montenumenogical.

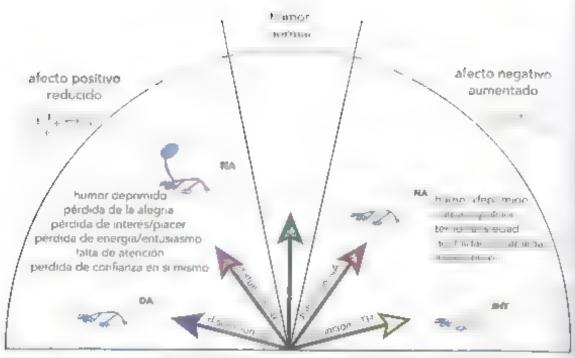
(A) La dopamera tiejté amplias l'impéritoites ascendantes que se originan preciominantemente en el tallo carebral.

	- 11		- 11	-11	
P	11 11	- 11			- 4
	ĮI.		11	-11	
	- In	11,171			
1/2	mark b	1.501		- 1 Aug	listy
11	31 - 11		11	- 11	(0 to 3)
lı .	,	41			
ılıl.	- 11	h. h	- 1		-11
45100	1999	(6) (1) (6) (31-41-9	Sign	No.
DE: 0	100	a permen		H P F	15 (1.11
11	1617	- 9	11	all.	
410, 410	a p · ·	di e	0.4	le II	tende (I
547	HAY.	and :	2 34 h P	101	= 30 4DF
V.	mr di	a	11 11	arti de	11
4.	61 11	h d		It at	11 12 15 -0
		11 11		-111	
pr	az glob	- 11	46 1925	94, 59	INFN IN
1	11年 24年	'polarate	PERM	H liq	40
					e d d
B1 +62165		e4."			

compieto, no solo de da episodio a otro, sino ancluso dentro de un mismo episodio a lo lurgo del tiempo. Esta sanución presenta un reto para encontrar tratamientos que puedan estabilizar en lugar de simplemente aumentor o reducir la acción de los neurotransmisores. Los tratamientos para los traisfornos del humor se analizan en detalle en el Capitolo 7

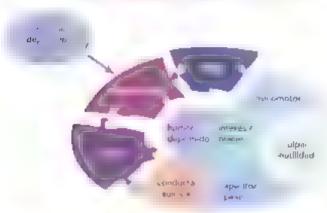
Selección de tratamientos basados en los sintomas

El psicofarmgeòlogo con conocimientos neurobiológicos primar aprail for an emodate sasado e in sistemas para seleccionar o combinar una serie de farmacos para el tratamiento de la depresión, mania y estados minim (Figuras 6-42 a 6-44). Esta estrategia perentte la construcción de una cartera de ma tiples mecanismos psicofarmacológicos para tratar tudos los sintensas residuales de un trastorno del humor hasta que el paciente logre una remisión duradera. Los fármacos específicos y las opciones de tratamjento se analizar en el Capitalo 7. Aguí cubrimos los fundamentos para pensuren términos neurobiológicos, es decir, la anatomia de los circuitos cerebrales que regulan sintomas especificial (Figures 6-38 y 6-39) y los neurotransmisores que regelanlos circuitos (Figura 6-40). El propósito de este enfoque es aplicar la compressión de cómo actúa un determinado fármaço sobre los neurotransmisores, para que el clinicopueda tomas decisiones de tratamiento racionales. A pa inde este entoque la elección de tratamiento se hasa en anor lar systimmas especific wide gas eragdeterminado act ando source, quitto no seircuitos - rebriles que funcionan mai hipoteticamente.



per non Afecto positivo y negotivo cos sintomas de depresión relacionados con el humor pueden ser carácterizados en te ninos de despreción alectricido en te ninos de despreción alectricido del afecto positivo incluyen termo que condicion a una enducción del afecto positivo incluyen termo que termo que fermada a interior a un predictor a una endución del afecto positivo incluyen termo que en un que de entre per entre en entre a consecuente de despreción de entre de entre que en entre de entre d

Augoritmo basado en los sintomes para el tratamiento de la depresion, parte 1 Sintomes diagnosticos residuales más comunes



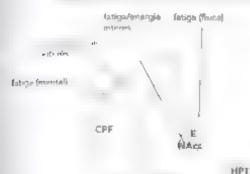
eni 4 Algoritmo dasado en los antidepresivos parte 1 Aqui se antidepresivos parte 1 Aqui se antidepresivos parte 1 Aqui se antide a dasqui se adajo en el antidepresivo de control e en su a comando de antidepresivo de control e en su a control en control e control e

1.			- 11	- 1		11
1.	II.	- 11	11 h 1	461		hti fra
		10	h			1
10fe		eyr 4E	trip			
		4 .6	[EN	1		
1%	jı .	- 45 -	week	1	1110 - 11/19	
112 11		a in lista	on July	topy in	15 7 10	an 1696

9.9	.,,		ıl			n. I
	2.4	-1	il cirie			ı!
				11		
Į1		1	- 4	- D		1
41931 - 15	h,		15:		da de	-1
3 71		-4-		-11	p	- 91 -
Sports	1 15 A	14	argeta	0.9 %	50501Q	

Algoritmo basado en los sintomas para el tratamiento de la depresión, parte 2:

Correspondencia de los sintomas diagnosticos residiales mas comunes con circuitos cerebrales con hipototica diafunción

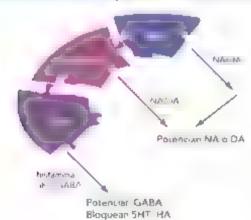


		Allego qu	fire k	s selected
h	lı .		44.0	,
dz -	40 IFID 1	to par	P P	11
ler,	1171.	4.70	11. 15	м
lel	0.011116	- 4	lie F	-17.101
let-1	F 0		- h	deller s
10		. 4	191 11	

funcionan adecidadamente. El insomnio puede acculare con internation con inscorier gire institución servición el contentración con inscorier gire institución servición el contentración interior de contentración interior de contentración de cont

ME (Fesca)

Algoratino basado en los sintomas para el tratamiento de la depresión, parte 3: Actuación lobre los neurotransmisores reguladores con mecanismos lamacológicos seleccionados.



6 46 Algonino basado en jos sinicinias para el traj amiento de a depresión parte 3 cos sintemas i la sies de la depuisible, par deciente a le comos neu otranianmores que tranequiany de esta forma seguidamente, con has becomished in this diagrico carbate as a minimum of required as an mayor medica por la no ad vinalina. NA y la departina re-about one area AO) hatacas sanaspea is putero actions spens sony to DA is alter or or detisoen espegulada por a seror inina 5 TOABA e hamilia HA y promise of features of agences que er mulais et aABA o que bloquean ia Stiff on a HA.

neurofarmacologicos son elegidos para elumata, fois sententes uno por uno (Figura 6-14). Cuando sos situativas persisten a pesor del tratumiento, se añade ut le tratamiento con un mecanismo diferente o se cambia. No hay pruebas que demuestren que este enfoque sea mejor pero apela no solo a sa infocción clánica, sino fam nen al razocamiento neurobiologico y al objetivo de individualizar el tratamiento psicufarmacológico en lugar de tratar a todos los pocientes con el mismo diagnóstico con la esperanza de que esto conduzca a un mejor resta tado.

Put ejemplo, para los sintomas de "problemas de concentracion" y "fatiga" este enanque augrere acttanto sobre la NA como sobre la DA (Figura 6-44). Estotambién puede requerir la merrapcion del uso de un medicamento seroton nérgico si ésta es en parte la causa. de estos statomas. Por otro cado, en el caso del "insoranto", esté sintoma está bápoteticamente asociado a un inja. funcionamiento de un circado totalmente diferente. regulado por neurotranso isores diferentes (Figura 6-43). por lo tanto, los tratamientos para este sintoma requieren un entoque diferente, a saber, el uso de agences que acidansobre el sistema GABA o que actúan para bioquear, en lugar de potenciar, el sistema de la serotomina o de la histantina (Figura 6-44). Et posible que cualquiera de los statomas mostrados en la Figura 6-14 responda a cualquier farmaco que se admenistre, pero este enfoque basado en los símomos puede adaptar la cartera tratumiento a cada paciente individual, posiblemente encontrando una forma más rápida para reducir síntomas específicos conselecciones de tratamiento más tolerables, en tugar de un enfoque puramente alexiorio,

El enfoque basado en los sántomas para la sefección de tratamientos para la depresión puede aplicarse también al tratamiento de los sintomas comunes asociados a la depresión que no són componentes de los criterios diagnósticos formales, como la ansiedad y el dolor. ¡A veces se dice que para que un buen chinco consiga as remisión de los statomas en sus pacientes, en necesario actuar al menos sobre una docena de los nueve sintomas de un trastorno del humor!

Afortunadamente, los tratamientos farmacológicos
po que la como resperante esta esta en la contratamientos farmacológicos
en la como resperante de que tratario esta electromado con el sistema asociado a ese circuito. Aso
los sintomas de un tratitorno psiquátrico pueden tratarse
con un agente que se sabe que trata el mismo sintoma
en otro trastorno psiquátrico. Por ejemplo, la ansiedad
puede reducirse en pacientes con depresión mayor que
no tienen un trasturno de ausicidad con los mismos
mecanismos de serotomina y mecanismos GABA que
han deministrado funcionar en los trastornos de assiedad
(véase el Capítulo 8 sobre los trastornos de anisedad y
sos tratamientos). Los síntomas físicos dotorosos pueden

tratatse con inhibidores de la recaptoción de serutorios novadrenalma (RSM) y otras estrategias (vease el captoro 9 sobre el dolor cromeo y su pagamentos

En conclusion, el algunitmo basado en los sintornas para seleccionar y combina, los tratamientos de los trastornos del humor y utilizarlos para etaborar una cartera de roccanismos basta que se elemnos cada sintorno de un trastorno del humor es el enfoque del psicofarmacólogo moderno para las entermedades mentales en general y para los trastornos del humor en particular. Este enfoque signe las nociones contemporáneas de los fármacos, siendo el objetivo del tratamiento la remisión duracera.

RESUMEN

En este capitulo se han descrito los trustornos del humos en el espectro que abarca desde la depresión hasta la mana. con muchos estados muxios entre ambas. Para el pronostico y el tratamiento, es importante no solo distinguir ja depresión ampolar de la bipolar, sano también defectur los estados muxtos de mania o depresión subsandromica mempre que existan. Los trasfornos del humor son realmente mucho más, y son necesarios varios sintomas diferentes, además de un sintoma del humor, para hacer el diagnóstico de un episodio depresivo mayor o un episodio maniacu. La hipótesis clásica de las monogramas en la depresión, que sugiere que la disfunción de um o ends de las tres monocaninas, dopamina, noradrenglina o perotunina, o de sus receptures, puede estar relacionada con los sintomas en la depresión mayor, se ha actualizado y amphado pura incluir la noción de anomalías en los factores neurotroficos, el sueño, los ritmos circadianos. la neuroinflamación el estrés, los genes y el entorno en la compleja etiologia de los trastornos del humor. También se discute la preocupante noción de que los trusternos. del humar pueden ser progresivos, especialmente si no se tratan adecuadamente. Por último, cada sintomo de un tristorio del humar se puede relacionar con un circuito neurona, que funciona mal. La actuación sobre uno o más de los neurotransmisores en regiones específicas del cerebro puede mejorar la eficiencia del procesamuento de as información y reducir el sintoma causado por el malfuncionamiento de esa zona. De la misma forma, es posible asignar otras áreas cerebrales asociadas a los sintomas de un episodio maniaco a diversos circuitos cerebrajes que hipoteticamente funcionan mal. La comprensión de la localización de los sintonsis en los circuitos, así como los neurotransmisores que regulan estos circuitos en diferentes regiones dei cerebro, puode sentar las bases para elegir y combinar los tratamientos para cada sintoma individual de un trastorno del humor, con el objetivo de reducir todos los sintomas y llegar a la remissión.

De liciones de los efectos clinicos del tratamiento en 10n 284 qué ponto funcionan los bloquiradores de la e or de monoamina classicos en la depresión. 285 4.81 a side to significant and area deciding. One - r carn 288 wir pa a la depresión in polar 289 arones selectivos de la recaptación de serotonina entas parciales/inhíbidores de la recaptación 11 00 A IRS 296 ande la recapita non de semi coma 14 NON 248 п - with taller appared the not address alma RNOLES a grant 401. no tea 306 Aprenia 308 ini sa Tubic oron, to la ecaptació " agra AIRS) 3) · 4ma 315 a himmourpactivos 320 · ca al tralamiento en la depresión

ψn , iat 323

Elección del tratamiento para la resistencia al tratamiento en la depresion a partir de pruebas. gundtican 323 Estrategias de potenciación para la depresion. unipolar 325 Monoterapias de segunda linea utilizadas para la depresión resistente al tratamiento 333 Farmacos para el espectro del trastomo bipolar 338 Bioqueadores de serotonina y dopamina. No sólo para la psicosts y mania pricótica. 33ff. Litio, es dásico "antimamaco" y "astabilicador de" humor" 345 Anticonvoluvos como "estabilizaciones del burnar" 346 Anticonvulsivos de eficacia probada en el trastomo bipolar 347 Las combinaciones son el estándar pera el tratamiento del trastomo bipolar 353 Futuros tratamientos para los trastornos del humar 353 Dextrometorfano-Bupropión y Dextrometorfano-Quandina 353 Dextrometadona 355 Psicoterapia asistida por alucinógenos 355 Resumen 358

En este capítulo, revisuremos los conceptos farmacológicos. en los que se basa el uso de los fármacos utilizados paratratar los trustornos del humor, desde la depresión, pasando por los estados crixtos basta la mania. Estos agentes se han denominado clásicomente "antidepresivos" or adoves del hierror prin es a ter corrigia acconsidera abora anticuada y confusa ya que no todos las formacos llamados clánicamente "anadepresisos" se diaizan partition to the figure of the first of the la depresión bipolar o la depresión con características mestas. Ademas, muchos de los denominados dasicamente "antidepresivos" se utilizan también para tratacitoda. ana serie de trastornos de anniedad, trastornos de la alumentación, trastornos traumáticos, trastornos observo-compulsivos, el dolor, etc. Por último, muchos de los fármacos atilizados para la perceste y discutidos ampliamente en el Capitulo 5 se utilizan aún más contunmente para textar la depresión, unipolar, bipolar y musta, así como para la mania, y sin embargo no se dasifican generalmente como "antidepresivos" aunque

ciertamente son "farmacos para la depresión" Para eliminar la canfuscio subre como initar las entegorias de farmacos, a lo largo de este libro de texto nos esforzamos por utilizar una nomenciatura moderna basada en la neurociencia, en la que los fármacos se nombrar por so mecanismo formacológico y no por su indicación clánico.

Ast, los fármacos tratudos en este capatulo tienen "acción antidepresiva" pero no se denominan "antidepresivos" Otros fármacos tienen acción estabilizadora del humor y otros acción antimaniaca pero no se denominan "estabilizadores del humor»? Originalmente, un estabilizador del humor era un fármaco que trataba la manía y evitaba la recurrencia de la manía, "estabilizando" así el pulo maníaco del trastorno bipolar. Otros utilizan este término para referirse a un fármaco que trata la depresión y la recurrencia de la depresión en el trastorno bipolar, estabilizando así el polo depresión del trastorno bipolar, estabilizando así el polo depresión del trastorno bipolar en lugar de utilizar el término para la estabilización de la manía o la depresión, aqui atilizaremos términos para describir y casegorizar los agentes que trutan

el anstorno bipolar basandose en el presunto mecanismo de बद्धार्थक (e) कुल्पार्थक.

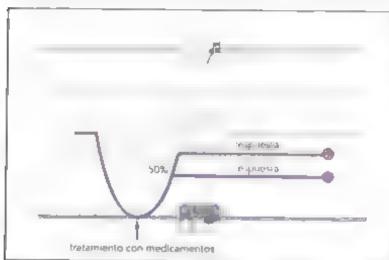
Este capitado revisará algunos de los agentes psicofropicos más recetados en la psiquesária acaual, a saber, los que actúan sobre los transportadures de neurotransmisones, receptores y canales sónicos. El objetivo de este capítulo es familiarizar al lector con las ideas actuales y en evolución sobre el funcionamiento de los disturtos fármacos utilizados para tratar los trascornos de territoria di dicalemnis (or mesia estecis de la conste estos firmators, partiendo de los conceptos farmacológicos generales introducidos en capitalos anteriores. También discutaremos conceptos sobre cómo milizar estos fármacos en la práctica cunica, escluyendo estrategias de actuación si las tratamientos iniciales fracagan y cómo combinar racionalmente un fármaço con otro, Por últ 1910. presentaremos al léctor varios agentes nuevos que se dirigen a los trastornos dei humor, que han aido aprobados recientemente o que están en fase de desarrono clínico.

En este capitulo se analizan los farmacos para eltratamiento de un trastornos del humor a nivel conceptual. y no a nivel pragmatico. Enector debe consultar los manuales estándar de medicamentos (como el libro companiero a este. Psicoformacologia esencial de Stable Guia de prescriptor has contract tos requies de las losse tos efectos secundarios, las interacciones farmacológicas y de la prescripción de estos fármacos en la práctica clímica. Aquí hablarernos de la etaboración de una "cietera" de dos o másntecaniamos de acción, que a menudo requieren todo de un fármaco, como estrategia que no responden a un sojo. mera, sino laterac sogio. Esta est ategra de catamiento para los trastornos del humor es muy diferente a la de la esquizofrenta, que se detalla en el Capitalo 5, donde los fármacos antipsicóticos audividuales como tratamiento son la norma y la mejora esperada de la sintomatología alcanza. solo del 20% al 30% de reducción de los sintomas; además,

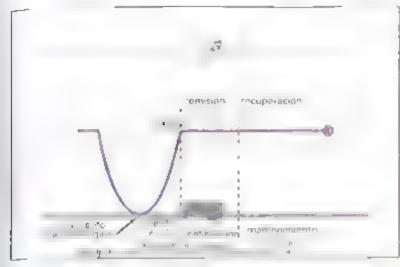
son poens só acuso alguno» de gacientes con esquiziefer la que tiegan a ser realmente asuntomaticas. En cambro, co las trasformes del humor existe una mayor pesibilidad de accinitar un verdadero estado de revession duradera y suvionitiba y el reto para los que tratan a estas pocientes es ayudarles a este mejor resultado siempre que sea posible esa es la razón por la que hay que aprender los mecanismos de acción de fantos fármacos, los complejos fundamentos biológicos para combinar conjuntos específicos de fármacos, y las fácticas prácticas para adaptar una cartera única de tratamiento farmacológico a las necesidades de cada piciente.

DEFINICIONES DE LOS FFECTOS CLINICOS DEL TRATAMIENTO EN DEPRESIÓN

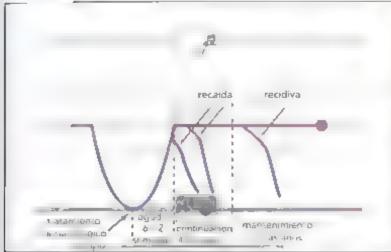
Los pacientes que sofren da episodio depresivo mayor y reciben tratamiento con antidepresivos a menudo experimentan una mejoria en sus sintomas, y cuando esta mejoria llega a reducir los sintomas en un 50% o más recibe el nombre de respuesta (Figura 7-1). Estesolía ser el objetivo del tratamiento con antidepresivos; reducir los sintomas sustancialmente, al menos un 50%. Sin embargo, el paradignas del tratamiento conantidepresevos se ha modificado de forma importante. en los à limos años, lanto que abons el objetivo del tratamiento es la completa remusión de los sintomas (Figura 7-2) y el mantenamiento de esta remisión. completa, de forms que la depresión mayor del paciente no recidive poco después de la remisión y el paciente no sufra un episodio de recuida en e) futuro (Figura-7.3). Dados los lim tes conocidos de la eficacia de los antidepresivos disponibles, especialmente cuando pose llevan a cabo numerosas opciones de tratamiento



Respitor a en Impresent Cuando e el administrato de la approprio de activa en activa de los antes en activados de activados en activado



Express 7.7. La remission in the Connection of the control of the



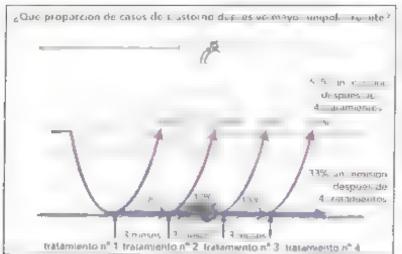
Ray and a preformance on a discussion of the many and a specific or many or dependent of a propose of the control of the contr

untidepresivo agresivamente y con prontifisd, este objetou del tratamiento puede ser diffe de alcunzar Por desgracia, no se suele alcunzar la remisión con el primer agente elegido para tratar la depresión.

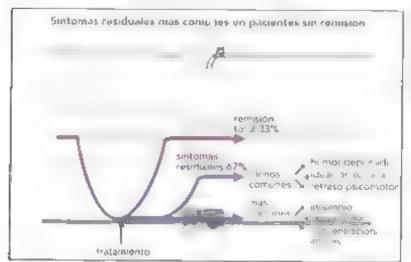
¿HASTA QUE PUNTO FUNCIONAN LOS BLOQUEADORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINA CLÁSICOS EN LA DEPRESIÓN UNIPOLAR?

El mocanismo de acción de los fármacos para la depresión unipolar es predominantemente la inhibición de la recaptación numbraminérgica como se explica en detalle en las siguientes secciones. Antes de abordar el mecanismo, podemos preguntarnos, ¿hasta que punto funcionan? Los ensayos en contexto real indican que solo on rercio de los pacientes con depresión unipular remiten con su primer tratamiento con un fármaco de esta clitae; accuso tras un año de tratamiento con una secuencia de cuatro agentes diferentes administrados cada uno durante 12 segunas, solo aproximidamiente dos tercios de los pacientes con depresión unipolar alcanzan la remisión (Figura 7-4).

¿Chièles son los sintemas que persisten más enminamente después del tratamiento ocasionando que no se alcance la remisión? La respuesta se muestra en la Figura 7-5, y los sintemas incluyen insomnio, futga, anti, iples quejas de dolor físico (incluso aurique estas no forman parte de los criterios diagnósticos de la depresión), así como problemas de concentración y falto de interés o motivación. Los fármacos para depresión unipolar parecen funcionar bastante bien mejorando.



100 v 7 4 Taxas de remexión еп дериниоп тауы миром. Aproximadamente un terrio da pacientes con depressos unipotalogista la rennition dimente el Valamiento con cualquier agoste para la depresión increlmente Deselorium damente con cada ensayo, aquellos que no logran la ettnistön, tionen menor probabilidad. de remisión con otro agente an monaterapia Austras un año de tratemento con cuatro monotemplas successuas durante 12 semianas cada uno, solo dos referos de los pacientes futirá logrado la remisión



equio 7.5 Sintomas residuales más comunes. En portentes qual de alcansan la remisión, los sintomas residuales más comunes dos comunes dos constitues aos assomeso, latiga, múltiples quejas de diolos físico, problames do concentración y falta de interia. Los sintomas residuales menos comunes son humor depresava, ideacido encida y retraso psicomotor.

el humor deprenido, la ideación suicida y el retraso psicomotor (Figura 7-5).

¿Por qué deberia importantes si un paciente ha alcanzado la remisión de la depresión renyor o ai solo tiene unos pocos sinfortes persistentes? Parte de la respuesta se encuentra en el Capitudo ó en la discusión de la teuroprogresson desde los sintomas persistentes a la pérdida de sinapais, la pérdida de neuronas y la resistencia al tratamiento (Figuria: 6-11, 6-28 a 6-33). La otra parte de la respuesta se encuentra en la Pigura 7-6, que ilustra la evolución de la resistencia al tratamiento a lo lungo del tiempo, sobre todo porque los síntomas persistera o respueson. Por un lado, la Figura 7-6 muestra que si un fármaco para la depresión unipolar consigue que nuestro paciente entre en remisión, ese paciente tiene una tasa de secaida significativamente menor que si no hay tratamiento

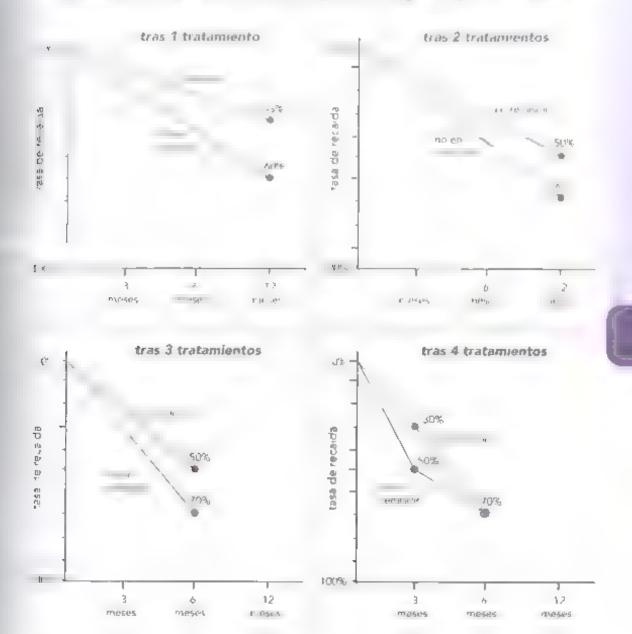
en absoluto. Por estro lado, la mala noticia es que rigue habiendo recaldas muy frecuentes en los remitentes, y estas recandas sun más frecuentes y llegan más rápido quanto más tratamientos necesita el paciente para entrar en remisión Figura 7-6).

Datos cumo éstos han motivado a investigadores y médicia a tratar a los pucientes hasta la remisión de todos los aíntomas atempre que sea posible, y a tratar de interventa lo antes posible en esta enfermedad de la depresión mayor unipolar no sólo por ser compasivos en el mento de a min el sol minero de todos los sintorios depresivos, sino también por la posibilidad de que un tratamiento agresivo pueda evitar la progresión de la enfermedad (véase el Capitalo 6 y las riginas 6-11, 6-28 basta la 6-13). El concepto de progresión de la

110

Pro

co e proporción de casos de depresión mayor un polar cecaen?



Taxas de recaida. La casa de recaida en la depresión mayor es significativamente menor para aquellos paccentos que alcanzan la « n. an Sin embango sique existen de un fiesgo de recaida ecluso de los raminotes y la probabilidad, aluminatur un el numero de sin un un significación de la casa poseguir que o partiente receita Por activo de taxas per los paccentes que un uninten para per un uninten para la casa poseguir que o prodes que a muser para la casa per la casa per la partiente para que un muser para la casa per el 15% a los 12 meses de un tratamiento y el 20% a los una meses de la casa tendre el 15% a los 12 meses de un tratamiento y el 20% a los una meses de la casa tratamiento. En tiras puntores a para la casa por la como de la reconsión practicamente consignificación que se hecesian qualro tratamientos para alcanzar la reconsión.

er fermedad en los trastornos del humor es controverado, provos ador y no está probado, pero muchos unvestigadores y climeus estan de acuerdo sobre su existencia y fundamento basandose en su aptorción. La idea es que la cionicidad, el desarrono de resistencia al tratamiento y la historia de reciida podrían reducase con un tratamiento agresivo que fleve a la remisión de todos jos sintomas, modificando, por tanto, el curso de la enfermedad.

REDEFINICIÓN DE "ESTABILIZADORES DEL HUMOR": UNA ETIQUETA PRECARIA

"No existe eso que se demonina establ' zador dei himior".
US FUA

"Larga vida a los estatos, zadones de homos"

Prescription

"Que es un estabilizador del humor? Originalmente, un estabilizador del humor era un fármaco que "rataba", manía y preventa su recurrencia, "estabilizado" aia e, polo maníaco de Trastorno bipolar. Más recientemente, el concepto de estabilizador del humor ha sido definido de una manera más amplia, desde "algo que actúa como el litto" hasta "un anticonvulsivo empleado en el tratamiento del trastorno bipolar" o "un antipsicórico usado en el tratamiento del trastorno bipolar", o "icharo como un "estabilizador de la manía y la depresión en el trastorno bipolar" En lugar de usar el término estabilizador del humor, los autoridades regulatorias consideran que lo que existen son fármacos que tratan alguna o las cuatro (ases

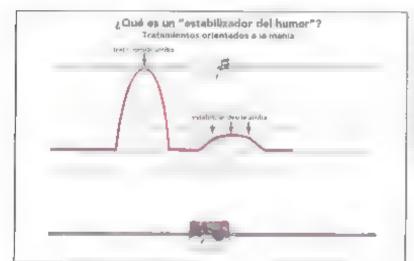
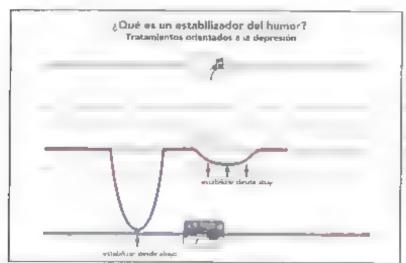


Figure 7.7 Tratameents oriented on a minute of the control of the



Fagure 7-8 Tratemientos orientados a a depression Auregu e' notati- zaçlor de humos idea datasia aro sa mania romo la dispressor bipolio a la vez que son a os eman se docario po como se menejona en la fustran or lenter or enheat-paid to que encon temp for differences agenties que puorte o ser any a los para diferentes with in the little begoing Augustic ditenies parecenini al ocientados al palo depressivo rendo as rigginar do afar me de abajo y la tali use de de abajo, les otra palatirecliquen y or ingrigações suntamas de la depresion bipolar

diferentes de la entermedad (Pigaras 7-7 y 7-th). Así, un farmaça paede estar principale iente "ocientado al polomanusco" y "tratar desde arriba, para reducir los síntomas de la ma un y/o "estabilizzar desde arriba" para prevenzirecardas y recurrencias de manía (Figura 7-7). Por ntro cado, hay fármacos que están predominantemente "onentados al polo depresivo" para "tratar desde abajolos sintemus de la depresión bipular y/o "estabilizar desde abajo" para prevente recaidas y recurrencias de depressión (Figura 7-8). No todos los fármacos que han demostrarlo fancionar en el trastorno bipolar tienen las cuatro acciones terapenticas. En este capitulo se exponenformacos que tienen una o más de estas acciones en el-Imstorno bipolar, pero so nos referiremos a ninguno de estra agentes como "estabilizadores del hamor", sino a su presunto mecanismo de acción farmacológica.

FARMACOS PARA LA DEPRESIÓN UNIPOLAR

inhibidores selectivos de la recaptación de sezoton na SRS;

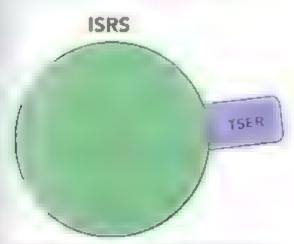
En cacas ocasiones ona clase de fármacos ha logrado (mustormar un cumpo tan drásticamente como lo han hecho los ISRS en el campo de la fármacologia clínica. Algunas estimaciones calculari hosta siete prescripciones por seguido en EE. L.U., máis de 225 minimes al año. Las indicaciones clínicas de los ISRS van más alla del trastorno depresivo mayor y flegan hasta el trastorno premeinitrual apsiónico, machos trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno obsesivo

compulsivo (FOC), trastornos afinientarios, etc. Hay seis agentes principaies dentro de este grupo que comparien la propiedad de mábic la recaptación de serotomera, por lo que todos ellos forman parte de la misma clase conocida como ISRS (Pigora: 1). Sio embirgo, cada, no de estos seis formacos dene propiedades farmacológicas unicas que los distinguen de los demas. Primero expondremos los elementos en común de estos seis formacos, y despues exploraremos sos diferencias undividuales que permiten a los prescriptores expertos emparejar los perfiles específicos de cada fármaço con el perfil de spicamas individuales de cada paciente.

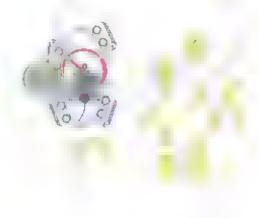
¿ Ono tronon on comun los sens 1585.1

Todos comparten una característico farmacniógica principal: inhibición selectiva y potente de la recapiación de secotonina también conocido como inhibición del transportador de secotonina o TSER. Este concepto básico queda austrado en las Figuras 7.1, y 7.10. Aunque la acción de los ISRS en el termand exónico protinaptico ya ha sido enfatizada clásicamente (Figura 7.10), abora parece que los bechos que ocurren en el extremo somatodendetico de la neurona serotoninergica (cerca del cuerpo celular) podrian ser más importantes a to hora de explicar la acción terapéutica de los ISRS (Figuras 7.11 a 7.15). Es deca, em

Acción de los ISRS



Infetedores selectivos de la receptación de sejectoriosa figurales de la recoptación de sejectorios al figura de la recoptación de serviciona (SRS), a la film rececto la recoptación de servicionas Aunque colores de la recoptación de servicionas Aunque colores de la film rececto de recoptación de servicionas films de la discello compartes a propiedad comunida infilms de la recoptación de serviciona FEER).



Financio T. 10. Acción de fas ISRS. En este dibujo, in pomion de la hibrada, de la recapitación de lacente la la filla de la modera in la lacente la lacente la modera de la modera (a) la modera (a) la modera de la modera de la lacente la lacente la SER bioquinandicio y ocasionando el efecto antideprosivo.





Estado depresivo, baja 5HT receptores regulados el alca, bajo número de señales en la neurona para liberar más 5HT





Acción antidepresine, el ISRS bloques la recaptación de SHT tanto en las dendritas como en el axón

el estado depresavo, la hipótesia de la montamina en la depresavo afirma que la serotoman puede ser deficiente, tanto en las zonas presinapticas cerca del caerpo celular (Figura 7-11, laquierda) como en la propia sinapsia, cerca del terminal azónico (Figura 7-11, derecha). La hipótesis del receptor del neucotransmisor propone que los receptores monoaminergicos podrían estar regiondos al alza, como se muestra en la Figura 7-11, que representa el estado de depresión antes del tratamiento. Las lasos de

activación neuronal para esta neurona también pueden estar desrego acas en a dep es ou contribuyenco a asistentes as regionales a cel procesamiento de la rifermación y la la región afectada, como se explica en el Capítulo 6 y se muestra en la Figura 6-38.

Cuando se administra un ISRS de forma aguda, es bien sabido que la serotonina (SHT) aumenta debido al bioqueo de TSER. Lo que resulta algo sorprendente,



the state and had been nighted a ra baja (circulo rojo, companir con

Figure 7 12).

Ef incremento de SHT hace que los autoreceptores se descrisibácion/reguleis a falbasa

ger embargo, es que el bloquen del TSER presinantico. no da jugar immediaramente a un gran incremento de serutanina en mochas sinapsis. De hecho, cuando se micia el tratamiento con ISRa, la SILT se eleva mucho mos en el àrea somacideisóritica localizada en el rafe. mesencefálico (a la izquierda en la Figura 7-12) debido al bioqueo del TSER agui, más que en áreas del cerebro donde terro nan los axones (a la derecha en la ppara 7 (2).

 area sumatodegalritica de la neuropa sia energy area per arms, more present aumenta la SHT (a sa izquierda en la Figura 7 (2). Los teceptores serotominérgicos en esta área cezebral tienen formacología SHT_{est} como explicamos en el Capítulo 4 e destramos en la Figura 4-39. Cuando los niveles. de semionina aumenton en el área somitidandeluca, estimulait kis automéceptores SHT, práximos (también a la izquierda en la Figura 7-12. Estas acciones 1. a mag cas inn et acas obvar sente ne sueden expirear las acciones terapéuticas retrasadas de loi ISRS Sin embargo, pueden explacar los efectos secundarios ocusionados cuando se inicia el tratamiento con SRS.

Con el tiempo, la acción de los níveles cievados de SHT sobre los autorreceptores SHT, somatodendríticos producen una regusación a la baja de estos autorreceptores así como su desensibil gación (a la azquierda en Figura 7-13). Esta desensibilización ocurre porque el incremento de SHT es detectado. pur estos receptores presinapticos SHT,... y esta to ormación es enviada al nucleo celular de la neucona serotonimèrgica. La reacción del genoma a esta información es dar instrucciones que provocas que estos mismos receptores sean desensibilistados a lo largo del tiempo. El curso tempora, de la

desensibilización corresponde con el injeto de la acción terapéutica de los ISRS Figura 6-25).

Joa vez que los autorreceptores 5HT, somatodendri (cos son desensibilizados, la 9HT no puede continuar tohibiendo de forma efectiva su propia. liberación. Dado que la 5HT ya no sigue inhibiendo su proping the action of arrest has a sport sergical process, por tanto, desinhibida (Figura 7-14). El resultado de esto es una oleada de liberación de SHT y an incremento del flujo de impulso neuronal (mostrado como un rayo en la Figura 7-14 y liberación de serotonina en el termana, axómico de la derecha). Esto es otra forma de decir que la liberación. de serotogana está "encendida" en los terminales axónicos La serotanina que fluye ahora desde distantas proyecciones de las vias serotoninérgicos en el cerebro es lo que teoricamente media las diversas acciones de jou ISRS

Mientras que los autorreceptores SHT somatodendríticos son desensibilizados (Figura 7-13). la serotonina se acumula en las sinapsis (Figura 7-14) y provisca que los receptores postamánticos seratorimérgicas. se desensibilicen también (Figura 7-15, a la derecha). Estas receptores serotommérgicos postsunápticos envianinformación al núcleo celular de la neurona postsoidatica. sobre la que actúa la serotomna (en el extremo derecho, Figura 7-15). La reacción del genoma de la neurona postsináptica es tembién dar instrucciones para q su vez regular a la baja o desensibilizar estos receptores. El curso temporal de la desensibilización corresponde con el miciode la injerancia a los efectos secundarios de los ISRS. (Figura 7-15).

Esta teoria sugiere un mecanismo farznacológico en cuscada a través del cua, los ISRS ojercen sus acciones terapénticis: a saber, potente, aurique desfasada, desinh bición de la liberación de serotonina en vias



r grea 9 * 4 Mucanismo de accion de los ISRS, parte 4. Una vez que se requian a la bajo fos receptores scinatodendriticos, como se munsira en la Figura 7-15, no hay más enhibición del Impulso de Rejo es ta neurona serotonimerus a cariff). Pou E et tu. a the set to be a Téperación de SHT en el próp terminal (circula rajo) 5in ambargo esta liberación tiene un desdete respecto a la liberación incrementada en áreas soniatedendificas de la reutona socialisticate, la gue se muestre en in Figura 7-14. Este desinse ou el escita ici del tiampo que tarda la SAT. a usal near transfer to a pertos automeceptores SMT , y arbvar ul impuso de flujo neuronal en la neurona as you he dre so may to the same a governor and the per same broade una tempion inmediata de la depresión. the property of the second mos annis. ser relacionado con el moremento del empulso de Rujo neuronal en neuronas swittenindegical, con una alevacion de SMT en los terminales axánicos antes de que los ISRS puedan ejercer sus electos



se desensibilican/regulari a la baja, reduciendo los efectos secundorios

Figura 7-15. Mecanismos de acción de los ISRS, parte 5. Finalmente, una ver los (SRS han bloqueado is bomba de receptación (o transportador de serutorina SER, incrementando la 5" Theorem dendrift a desertate state escaptor e suppose but idendr laak 5) C anticipated of impulse non-rolling e nicrementando la liberación de l'H descre in males agor nes et lase Granting too again, write set a de consulta accordance a consulta de pueda media il nedu i ion de los elector are a district de los ISBS una verse desarrolla ultirringa.

clave del cerebro. Además, los efectos secundarios son hipotéticamente causados por los efectos agudos de la serotonina en los vías y receptores no descados.

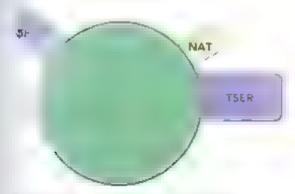
Propiedades únicas de cada 1585. Los no tan selectivos inhibidores de la recaptación de turofonina.

Aunque los sels ISRS comparten claramente el mismo mecanismo de acción, perfiles terapénticos y de efectos secundarios, a menudo pacientes concretos reaccionos truly diferente con un ISRS que con otro. Este qui ae observa generalmente en tos ensayos clímicos donde las diferencias entre dos ISRS del grupo son cafe des de ver tanto a nivel de eficacia como de efectos secundarios. Más bien estas diferencias son apreciadas por los prescriptores cuando tratan plans pacientes individualmente, donde algunos de ellos experimentan respuesta terapéntica a un ISRS y no a otros, y otros pacientes toleran un ISRS y no otros.

Si et ologado del TSFR explica las acciones comparadus climens y formacológicas, aque enpuensus ducrem as? Asingue no hay una explicación general aceptada que responda sobre fenómenos effigere. tales como la diference eficació o tolerabilidad. communicate observados en patientes musyldiales. con los giversos ISRS, tiene sentido considerar las caracterosticas faremacologicas unicas de los seis. SRS ne no son compartidas entre ellos como opciones para explicar el amplio sango de reacciones mo viduales. 8 los diferentes ISRS Figuras 7 .6 a 7 21) Cada ISRS figure acciones sarmacológicas secundarias aparte del bioqueo dei TSER, y no hay dos ISRS con comercristicus farmacológicas secundarias iguales, Aun esta por demostrar si los diferentes peráles de union pueden explicar las diferencias en eficacia y tojerabilidad en cada paciente. Sin embargo, esto lleva n generar hipótesta sugerentes y da una base racional a and the policy made policy and acde estos agentes en sugar de pensar que "son todos iguales". Algunas veces solo un ensayo empírico de los diferentes ISRS permate la mejor elección para un Disco N v C'O

Ademas de la tribibición de la recaptación de serotomna la fluoxetina también tiene acciones antagonistas de SHT_R, que pueden emplicar muchas de sus propiedades clínicas únicas (Figura 7 6) El antagonismo SHT_R puede contributr a

fluoxetina



Flynes 7.16 Flyspatina, Adersis de la inhibitión de la en la ser un mara 40 metria el tarra el aptación de en matina 1814 y treno acciones anacioni un de mara 20.5 m². Los efectos activado es de la llos sucretos activos sobre los receptores terrolosinérgicos 20. La inhibitión de la recaptorión de estadornalina puede ser dinicamente relevante apla a dosia elevacias.

otros rastumos, especia mente en los tradornos alimentarios. Entre otros fármaços con propiediales de antagonistas 5HT, se incluye trazodorsa, miclazapa...

de serotonina 2A/dopairi na 2, quetiapina (Figura 5-45, y ota-zapina (Figura 5-46), también tienen potentes propiedades antagonistas de SHT_x. Arobos agentes se utilizan para tratar la psicosis (véase el Capítulo 5), pero también están aprobados paco depresion amputar, depresión uniquoto resistente al cratamiento y depresión bipotar. El bluqueo de la acción de la serotonina en los receptores SHT_x, desemblo (es decir potencia) la liberación de NA y DA, acciones teoricamente beneficiosas para el tratansento de la depresión (véase el Capítulo 6 y la Figura 6-24B y también la exposición más adelante sobre la agoniciatina

La buena noticia derivada de esta acción es que es generalmente activadora y puede explicar por que muchos pacientes, inchiso desde la primera dosis. detectan una mayor energia y un efecto de reducción de la futiga con la flucuetura, raciorando asinusmo la codicentración y la atención. Este mecanismo esquiză más adecuado para pacientes con afecto positivo reducido, hipersomnia y retraso psicomotor, apatía y fatiga (Figura 6 41). La fluovetina también está aprobada en algunos países en combinación con la nlanyapina. para el tratamiento de la depresión unipolar resistente al tratomiento y para la depresión bipolar. Dado que la obtazapino tumbién tiene accionas antagonistas de SHT... (Fegura 5-44), su suma a la fluoxet na podria reforzar. la liberación de DA y NA en la corteza para mediar las acciones ant depresivas de esta combinación. El antagonismo SHT., también poede contribuir al efecto antibu mia de dosts superiores de fluoxetana, el único ISRS aprobado para el tratamiento de este trastorno. alimentario. Las malas noticias son que el antagonismo. SHT, puede ser activante por lo que estas acciones de la fluoxetina podrian contribuir a que este agente resulte menos adecuado para pacientes con agitación, insomnio y austedad, que podrían experimentar una activación no deseada, e incluso un ataque de pánico a se añade otro agente que los active ann más.

Otras propiedades únicas de la fluoxetina (Figuer 7-16) son el bioqueo débil de la recaptación de aoradrenalina, que puede ser relevante a dosis muy elevadas. La fluoxetina tiene tambien una vida media larga (dos a tres día) y su metabolido activo aún mayor (dos semanas). Esta vida media larga le confiere la ventaja de disminuir las reacciones de abstinencia observadas con la interrupción de algunos ISRS, pero también significa que lleva un tiempo prolongado el limpiar el fármaco y su

at a si thidores de a MAC. La floractera esta disponible no solo en una formulación de una unica loi su cuaria sino la obien sema alt

in the arrange of Arra

Este ISRS tiene dos precausismus posibles que la o ferencian: la inhibición del transportador de doparrama. (TDA) y la unión a receptores Sigma 1 (cr.) (Figura 7-17) ats acciones inhibidoras soore el TDA san contorvertidas. al ser más débiles que las acciones inhibidones del TSER, lo que hace que algunos expertos afirmen que no hay suficiente ocupación del TDA como para que sea cliticamente relevante. Sin embargo, como verernosmás adelante en este capítulo cuando hablemos de los mbibidores de la recaptación de doparatos y noradrenatosa. (RND), no parece claro que sea preciso un nivel elevado de ocupación o todoso que sea deseable para que se ateance; efectos anudepresivos. Es decir, quaza una pequeño cantidad de inhibiatón TDA sea suficiente para producte una mejoría sobre la energia, motivación y concentración, especialmente coundo se le añade otra acción como (a inhibición TSER. De becho, la inhibición TDA de altoimpacto es el efecto de los estimulantes reforçadores tales. como la cocama o la metanfeinmina, y por lo general no seria desemble en un fármaço para la depresión (véase la discussión de los inhibidores de la TDA en el Capitulo 11 sobre TDAH y en el Capitulo 13 sobre impulsividad, compulstvidad y adicción).

Anecdóticamente nos cliricos han observado as acciones surves y deseables de la sertralina en

sertralina

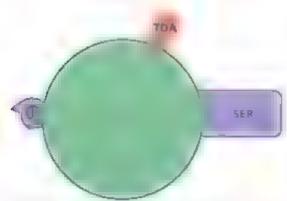


Figure 7-9.7 Serralina, La sertralina tiene enhibición del trensportador de depareira (TDA) y unión a receptorers ti_n además de se soción inhibidora de la receptorión de serotorera (IRS). Se descondos la referencia clínica de su enhibición del TDA, aurique puede mejorar la motivación, la enorgía y la concernación, Sua acciones signa pueder contribuir a sua ecciones acsolíticas y sur útiles también en pacientes con depresión psicótica.



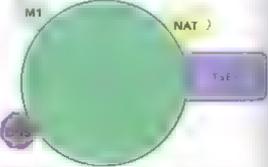
wos es anndu hopropion a la sertratira (es decis Wellhutria a Autott conocido como "Well ofi"), suma ido los efectos in abdorios FDA der ies de cada fármaço, cos climens han observado tambien la sobreactivación de algunos pacientes con abaques de panico con la sertral na, pur lo que se requiete un ajuste de dosis más lento en algunos pocientes con altitomas de ansiedad. Todas estas acciones de la sertralina sun consistentes con las acciones inhibitativas. FDA débiles y contribuyen a la cartera de acciones.

Las acciones et de la sertration aun no son entendidas de todas pero pueden contribuir a sus efectos associticos y sobre todo a sus efectos sobre la depresión psicótico y delirante, donde la sertrationa puede tener ventatas tempesticas frente a otros ISRS

in high in a

Este untidepresivo es el preferido por machos clinicos para los pacientes con sintomas de ansiedas., Tiende a producir más tranquilidad, incluso sedación, de forma temprana durante el tratamiento, en comparación con las acciones mas activadoras previamente vistas de la fluoxetima y la sertralina. Quizá ias acciones maves anticolinergicas de la parouetima contribuyan a este pertil clinico (Figura 7 - 8). La paroxetima tiene también propiedades anticholoras del NAT débdes, lo cual podría contribuir a su eficacia en la depresión, especialmente a dusir altas. Las ventajos de la inhabición dual de

paroxetina



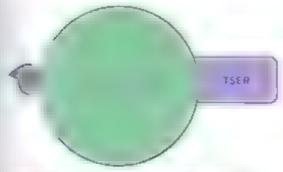
Equeta 7.16 Partisetina Adentas de su las comes de SRS la parcestina tigue acciones aproximienças a lustres. Ni que puedes cranquistas e incluso sedas inhibitorios debid de transportados de noradiranalima (NAT), que puede contribuir a otras acciones antidepensivas, e enhibitorios de se encirsa dado nárroso sentetasa (ONS) que puede contribuir a la distrucción teason.

la recaptación de secolorana más normáres so describen más adelante en fonección de los mondes la recaptación de seconomina y norad renar Es posible que la ambibición débil o moderada del NAT con parecel no pueda contribuir de manera notabilizaciones a indepresavais.

La paraxel na es un potente inhibidor de la enzama axido utirico sintefara, la cual pudefa contribute. especialmente en el hambre, a la distunción sexual La parerietina es fambién conocida por sos efectos de abstinencia que se producen e gando hay una prov. car sonternas como acacista. tole has gástricas, marco y hormigueo. especialmente cuando la interrupción es abrupta en un tratamiento a dosta a las y tras largo Reinpo. Esto se debeposiblemente no sólo a las propiedades de intritáción del TSER, ya que todos los ISRS pueden causar reacciones de interropción, sina también al rebote anticolinérgico. cuando se interrumpe cápidamente la paroxetina. La parosetina esta disponible en una formulación de bhernation controlada, lo que puede mitigar algunos de sus efectos secundarios, incluidas las reacciones derivadas de su enterrapción.

Este ISRS estuvo entre los primeros que se tanzaron para el tratomiento de la depresión a nifrel mundial, pero minea lue oficialmente aprobado pasa la depresión en Estados Unidos, donde se ha considerado que es más un agente pora el tratomiento del trastorno obsestivo compulsivo (TOC) y de los trastornos de ansiedad. Al igual que la sertralida, flavoraminas se une a los receptores o aunque este acción es más potente para esta acción el minor bismi gua de los sitos de G₁ es un misterio, en ocasiones conocido como el "enigina agena", pero ha sido relacionado tanto con la ansiedad como con la psicosis. Aunque ob está

fluvoxamina



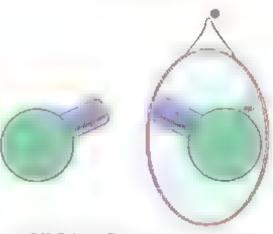
Fluveramina Um acciones secontarios de la fluviramina incluyen acciones usuarios revestarios — que pueden ver none inosas para la antiredad y la depresión pseciótica.

cheo cómo defin - un agor ista o antagomista de los emplaza mentos o , estudios rectentes sugieres qua la fluvoxumma puede ser - n agontata o, y que essa propiedad puede contriba e a acciones farmacologicas adiatonales que ayaden a explicar los bien conocidas propiedades ansiolíticas de la fluvoxamina. La fluvoxamina ha mostrado ambién acciones terapénticas sobre la depresión paicótica y delirante donde al igual que la sertralina, puede tener ventajas sobre istros ISRS.

La fluvoramina esta dispundile actualmente en una formulación de liberación controlada, que permite la administración de diseasión inmediata, cuya corla vida media bace que sea una administración en dos tomas diamas. Además, estudios recien es con la formulación de fiberación cont plada musician resultados impresionantes en la cerusión del trastorno obsesivo compusivo y de ansiedad aocial, así como posiblemente menos sedación asociado a los piens de la dusix.

Este ISRS está compuesto por dos enantiomeros, R y S, cada uno de los cuales es la imagen especular del otro (Figura 7-20). La menda de estas formas es conocida conso chalopram racémico o simplemente como citalopram y tiene propiedades antihistaminicas suaves iocalizadas en el enantiómero R. El citalopram racémico es uno de los ISRS mejor tolerado generalmente y se ha encontrado que es útil en el tratamiento de la stepresión en ancianos. Sin embargo, tiene acciones

citalopram: R+5 citalopram



Physics 7-29 Citalopram. El citalopram auté compuesto por dos anantitioments, R y S. Existe evidencia que sugiere que el enantitionente o tivo en el estamatimiqui sonne el tivo en el estamatimique connece al tivo en el estamatimique de la capacidad del enantitionero S activo para inhibir los TSER El mantitionero R también tiene propiedades antitistaminicas dobies.

escitalopram



Cardiate within the continuer of the year of the continuer of the year of the formation of the continuer of the continue

algo inconsistentes a dosis bajas, requirtendo a menudo incrementos de dosis para optimizar el tratamiento. (lo cual tiene limitaciones por el potencial de prolongación del QTc). Por ello, se cree que puede no ser favoroble que citalopeam contenga el enantiômero R. Esto puede ser debido a un descubrimiento reciente que sugiere que la forma R puede ser farmacológicamente activa sobre el TSER de forma que un lo unh be sino que de hecho interfiere con la capacidad de la forma S de inhibirlo. Esto puede conducir a una inhibición reducida del TSER, 5HT sináptica reducida y posiblemente a acciones terapéuticas netas reducidas, especialmente a dosis bajas,

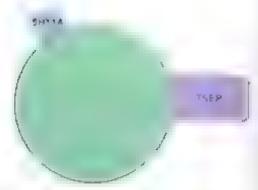
Exchaloprami La quintaesericia de loi ISRS.

La solución para mejoror las propiedades del citalopram tracérisco es eliminar informa R del enar itomero no descada. El farmaco resultante es el conocido como escitalopram, dado que solo contiene el enantrómero activo S puro (Figura 7-21). Esto parece eliminar las propiedades aotibistaminicas, y se anulan las restricciones de dosis para evitar la protongación del QTc. Además, la retirada de la forma R hace que sea predecible la eficacia con la dosis mits baja de escritatopram. El escitalopram es, por tanto, el ISRS para el que la inbibición para del TSER tendría mayor probabilidad de explicar cial todas sua acciones farmacológicas. El escitalopram está considerado quizá como el ISRS mejor toterado con las menores interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 (CYP (*450)).

Agonistas parciales/inhibidores de la recaptacion de terretonina "APIRS,

Un maevo antidepresivo introducido en EE, UU es la vilazodona, que combina inhibición TSER con el

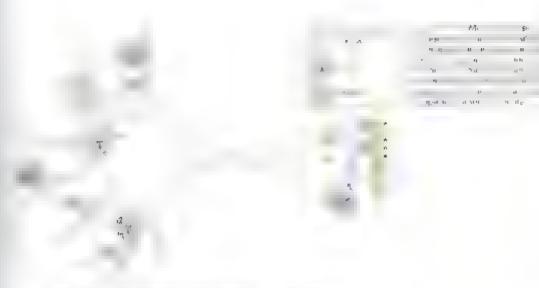
vilazodona



6 -pura 7-22 Vilazodona La effazodona es un agonista parcial del receptor SMT _{se y} tambiés inhibit la incaptación de se un los para de la para de la relación de recisposión de serotorana (APIRS)

agonismo parcial de SHT_{es}. Por este motivo, la villazodona es considerada un APIRS (agonasta parcial/ inhibidor de la recaptación de serotomina) (Figura 7-22). La combinación de inhibición de la recapinción de serotonina con el agonismo pancia, de la SHT,, es conocida desde hace tempo por los clínicos por mejorar las propiedades antidepresivas un polaces y la tolerabilidad de los ISRS/ IRSN en algunos pacientes (por ejemplo, añadiendo e) agonista parcial SET, a buspirona [Capitulo B anbre la ansiedad); los agonistas parciales de la rerotorana IA/ dopamano 2, aripiprazo), brexpiprazol, u cariprazina Capítulo 5], o el antagonista de la serotonina/dopanuna con propiedades de agonista parcial de la SHT . quettapina). Con la vilazodoria este mecanismo de combinación se consigue con un solo farmaco, lo que evita las mieracciones farquacológicas y diversas acciones. de los receptores fuera del objetivo que pueden ser indescables can jus otros fármacos mencionados.

En modelos animales, la adición del agonismo patria. 5HT, a ISRS causa elevaciones más inmediatas y sólidas de los niveles cerebrales de 5HT que los ISRS solor. Se cree que esto es debido al hecho de que los agonistas parciales de SHT, son un tipo de "seroionina ar sticial selective especial tiente para autorreceptores 5HT presinapticos somutodendríticos y que la acción or ag it was paid to it in occurse opiner attackents despues ne la administración del fármaco (Figura 7-23). Así, las acciones immediatas de agonista parcial 5HT,, son teóricamente acumulablea o sinérgicas conusa inhibición simultánea del TSER (Figura 7-23), dado que esto conduce a acciones más rapidas y más sólidas en los autorreceptores somatodendriticos SHT. (Figura 7-24) que con inhibición TSER aislada (Figura 7 12), incluyendo su regulación a la baja (Figura 7-25).



serior dei Artiks numero en amo sua constituir de la FR possibilità de la general SMITTA son on enformación de la general



a Medanstmo de acción de las agons as primates infiniras, es no la resulta sur de serolomica. APIRS, parte a Froloque, que manera a sur contrato de la compostación de la observa a la contrator de la contrat

Acción de APIRS, cuarto, la estimulación neuronal y la liberación de serotorina son desinhibidas en la sinapsis, a la derecha

I if the instruction established a last approximate the desired approximation of the desired approximat

de la propia serotonina cuando se incrementa por la inbibición aislada del TSER (Figura 7-14). Las acciones subsiguientes de los receptores 5HT , que dan lugar a un refuerzo de la liberación de dopamina (Fig. ra 7-27) explicadas en el Capítulo 5 e ilustradas en la Figura 5-22, serían hipoteticamente responsables de las acciones ant de less asciones de agontes parefal 5HT , a la anhibición del TSER también puede contribuir a la





	P/I/	11: 1ft- g	
			ır
			P.
	0.44	and all min	
n - }			
- 11	- II	11	
	1:	- In	
11			
ļ116			
comp. e	m- 11	to gre	П 17
6.1	1 0.10	at the	

Acción de APIRS, tarcero, las acciones SHT e la requierde hacen que los utorreceptores SHT LA se desensibilicen/regulen e la bala





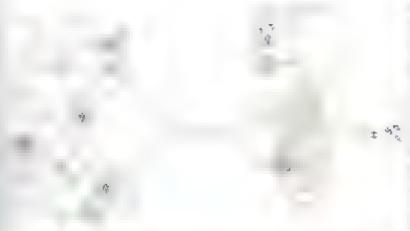
Minimizato de action le la algunista plus de la la recopiación de sercionida APIRS; parte 4 de aprice a control de arte que de especie a control de arte que de la lagura 7.27, dejude habes inhibitión de fluja de impulso en la responsa de sercionida (SHT). Aut. prificipa de muito a control gueda az marto a muito a control gueda az marto a muito de la la control de la lagura de arte de la lagura de la lagur

Ar libride APRA cualito la estimulación neurona y la libriarium de sel otonina aon desinhibidas en la sinapsis, a la derecha

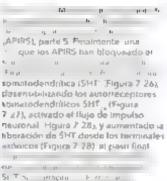
ceducción observada en disfunción sexual y la relativa ausencia de ganancia de peso en pacientes tratados con visazodona.

Inhíbidores de la recaptación de serotoninanoradrenalina (IRSN)

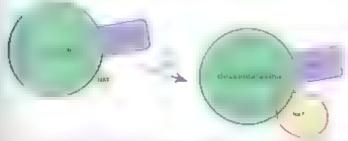
Los PESN combinas la sélida inhibición del TSER de los ISES con diversos grados de inhibición del transportador de noradrenalina (NAT) (Figuras 7-28 a 7-32). Teóricamente, debería haber una ventaja terapeutica en la attición de inhibición del NAT más inhibición del TSER, dado que un mecanismo afiadiria eficucia al otro ai ampliar el alcance de estos amidepresivos a los sistemas de neurotransimisión monoaminsérgica por más regiones cirrebrales (réase Capitido 6, Figuras 6-38 y



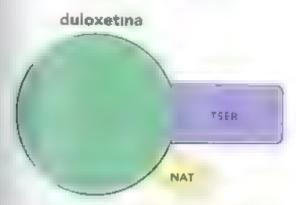
Arción de APIRS. Prelimente les acclutes antideprenens comienzas y el tubriguiente entrezo de Abereción de DA podría mitigar la clistynición sexual.







Pignes 7 Ventatadis y desversafavina i que afaminamento e sell y y NA incidende des dos normanios grapullos en un agente se acciones serectoristiques de la ventification entiti presentes a bejas doste, extentas ses acciones noradirentergicas son invaniente reforzadas como me adous admina a la ventifica a su metida a su metabolis a civo do serentatadas noi CYP450 200 Como is ventariadas, a desventafa na inhibe la ventificación de errotorina (8% y noradirentamenta (8% pero examinas (8% pero exam



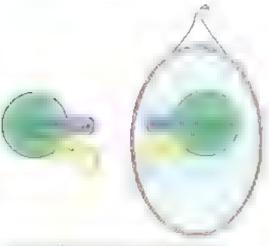
Pignes F 3V Dukomine, Le dukomine inhibe tento aj TSER tomo al NAT Sus acciones noradrenergicas podnian contribuir a 34 oficacia en sintornas de dolor física.

6-40) Una indicación práctica de que los mecanismos montumanergicos duales podeian aportar muyor eficacia es el hollatgo de que el IRSN venlufaxina frecuentemente parece tener una mayor eficacia antidepresiva unipolar a medida que aumenta la dosis, teóricamente debido a la captación de más y más inhibición NAT a medida que aumenta la dosis (es decir el "impulso" noraderolegico). Clinicos y experios actualmente debaten si las tasas de temisión son mayores con IRSN en comparación con los ISRS o que iRSN es más efectivo para ayudar a pacientes que no han respondido a ISRS. Un área donde los IRSN han establecido una clara eficacia a diferencia de los ISRS es en el tratamiento del golo.

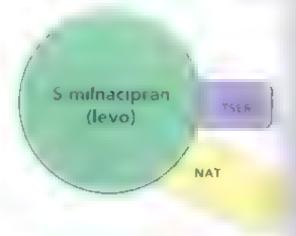
Ca mhibicion del NAT incrementa la liberación de dopamina an la corteza profrontal

Aunque las IRSN son comprimente conocidos como agentes noradrenérgicos-serotummergicos de "acción

milnacipran: R+5 milnacipi án levomilnacipran 5 milnacipran

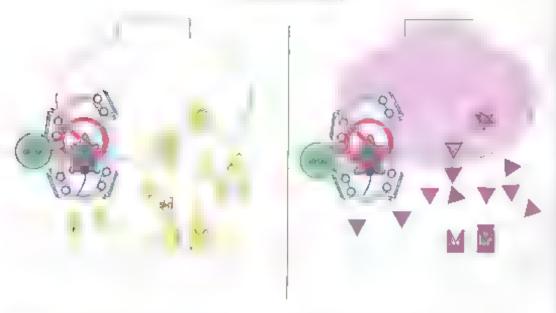


Minarcpido Noron Har di nhe porti e tiam primito de vir popula di di la legicia salega INAC lespesa e hibidos mas notenza del perej estado: de novadrenalina (6, 7) que de transpir altor de terramina. TSEP 5 odre somm por best production (6, 4) altera s en sintomas, de dolor lísico. Milnecipián está compuesto por dos enantiómeros: \$ (levo) y fi (destro), con sientio 5 al más activo



35 Levemilnacipale. Les egentiemeres Ry 5 de or display an experience of the light of and control in the manufacture of the Electromagnet of the manufacture of the product of the manufacture of the product of the manufacture of t ha desarrollado y comercializado como tevominacipizan-

Acción IRSN



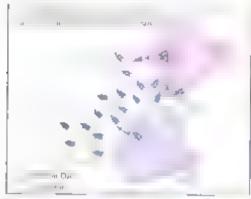
Acciones do los IRSN. En esta figura, se muestra, a accion duas fis los establidades de la lei aptar de veroionina y mendressamp (IR % Acids), provincios de IR, do a labados do amicionario e objetos y o de inhibitiva interaplación de nticadionalma estar, insuradas en his inspecieus combas de rocaptar on Consecuentemente ambies combas son bioquestias. potenciando la serotonina y la noradramática sinápticas,

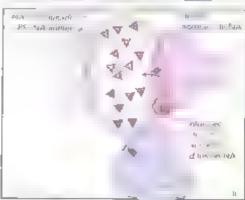
cluaf de hecho trenen una tercera acción sobre la dopamina en la corteza prefeoral, pero en niegou etro sito del cerebro. Por eso no son agentes con imple acción ", tena" dado que no inhiben el transportados de slopor una (TDA); pero los IRSN pueden quixá ser considerados como con "dos acciones y media" y no solo dos. Es decir, los IRSN no solo estimular la rerosoucia y la noradrenalina en todo el cerebro (Figura 7-32) uno también professa (Figura 7-33). Este tercer mecanismo de liberación de dopomina en un fina importante del cerebro asociacia con varios atitionas de la depresión debería adado otra ventaja teorica a la farmacología de los IRSN y a su eficació en el tratamiento de la depresión (miyor.

Como la exhibición del NAT potencia la liberación de DA co lo corteza prefrontal? La respuesta aparece en la Figura 7-33. En la cortexa prefrontal los NAT y TSER están presentes de forema abundante. respectivamente en las terminaciones nerviosas terotomatérgicas y noradrenérgicas, pero hay pocos TDA en las terminaciones doparrinérgicas de estaparte dei cerebro. (Figura 7-33 y Capítulo 4, Figura 4.9A) La consecuencia de esto es que una vez la DA es liberada, es libre de cruzar más alla de la sinapsis (Figura 7-33A). El radio de difusion de la DA es, por tanto, más ampleo (Figura 7, 33A) que el de NA en la corteza prefrontar (Figura 7-33B), dado que hay NAT en la smapsis NA pero no TDA en la sinapsis DA (Figura 7-33A). Esta disposición puede numentar la importancia reguladora de la DA en incortera preferrital dado que puede interactuar con receptores DA en esta parte del cerebro no solo de au propia rinapsa sino también e distancia, quixà incrementando la capacidad de la DA para regular. la cognición en un área extera dentro de su radio de difesión, no tolo en una sinapsis aislada.

La acción de la DA, por tanto, no es determinada por el TDA en la corteza prefrontal sino por otros dos mecanismos. Es decir, la DA se difunde más alla de la situapsis basta que encuentra la enzima COMT (enzima catecol-O-metil transferisa) que la dirección de NA o NAT que la transporta al interior de la neurona NA (Figura 7-33A). Los NAT (tenen de hecho una gran afinidad a la DA, mayor que a la NA, por lo que introducirán tanto NA como DA en los terminaciones nerviosas NA, intersumpiendo la acción de an bas.

Es inferesante ver qué ocurre cuando el NAT es inhibido en la corteza prefronta. Como sería de esperar, sa inhibición eleva los niveles de NA y su radio de edusión (Figura 7-318). Pero algo sorprendente és que la inhibición del NAT también eleva la DA y su radio de difessón (Figura 7-33C). La conclusión







deparama en a lore a profree. A Aurique hay a mindrates mansportacerés de serolonna TSEP y nuradicinalina hast mansportacerés de serolonna TSEP y nuradicinalina hast de la forte la profreeta EPE hay nouy por la transportacerés de topar ha TDA 3-à regionation la tripational mede défondir le cipi de la montre y la tentre de la serolone de la dopare na termina no los terminates accinices de noradirentima, porque la DA es capitada para el NAT (B) El bloques del NAT en la certeza profrental de la serola la mantina en la consciencia de la matica de difusión de notadrenalina historica, aumentando aci el radio de difusión de notadrenalina (C) Clada que el NAT capita termo doparativa como notadrenalina, (E) Clada que el NAT capita termo doparativa como notadrenalina, el bloques del NAT capital termo doparativa como notadrenalina, el bloques del NAT capital termo doparativa como notadrenalina, el bloques del NAT capital termo doparativa como notadrenalina, en bloques del NAT autirumian la reproductiva en la contexa profrental bloques del NAT autirumian la reproductiva en la contexa profrental la movadrenalina como la doparativa en la contexa profrental

es que su inhibición eleva la NA y DA en la corteza preficional. Por tanto, sos IRSA frenen "dos meca, ismos y medio". Aberan sersiconina por todo el cerebro, Theran portadoena, na por ciclo el cerebro y liberon dopamina

corteza prefaon al (pero no en otras ázeas de proyección DA).

Ventaria na

Dependiendo de la doses, ventafacina tiene distintos gradus de inhibición de la recaptación de SHT (mas potente y presente incluso a dosis bajas), versus recaptación de NA (potencia moderada y sólida solo a altas dosis) (Figura 7-28). Sin embargo, no tiene acciones sig afficativas aubre utros receptores. Existe controversiasobre iu la ventafastua u otros IUSN nenen mayor eficacia. en la depresión mayor que las ISRS, ya sea en térmanos de mejores tasas de remisión, remisión más solida manteroda en el tiempo con tratamiento a largo plazo, o mayor eficacia para depresión resestente al tratamiento. pero parece plausible, dados los dos mecanismos y la est mulación de las dos monoatemas. La ventafaxona está aprobada y es ampliamente empleada también en ios trastornos de aosiedad. La adición de inhibición NAT probablemente aufluya en dos efectos aecundarios: sudoración y elevación de la tensión arterial.

La venlafaxua está disponible en una presentación de iberación prolongada (XR) que no solo permite su administración en tipo única tiona diaria sino que también reduce significativamente (os efectos secundarios, especialmente las náuseas. A diferenção de otros fármacos psicotropicos disponíbles también en formulación de liberación protongada, la ventafaxina XR es una mejora considerable sobre el fármaco de faberación Immediata, que ha casdo en desuso por usa nauseas o los efectos secundarios asociados a su liberación inmediata. especialmente cuando se inicia o retira el tratamiento. Sinnto ex-neioso la formulación de liberación controlada sittle dasma puede insposal traciaopes de anstracação algunas bastonte molestas, sobre todo cuando se nterrumpe después de un largo periodo de tratamtento con dosts elevadas. Pese a ello, se prefiere la preparación de oberación controlada por su superior tolerabilidad.

Dervenlataxina

La ventafatina es un sustrato de CYP450 2D6, que la convierte en el metabolito activo desvenlufagina (Figura 7 28). La desvenlafatama tiene mayor unhibición NAT respecto a inhibición TSER en comparación con la ventafatina. Normalmente, tras la administración de ventafatina nos mueles glasmáticos de ventafatina son aproximadamente la initiad que los de desventafatina. Sin embargo, esto es muy variable, dependiendo de si el patiente toma otro farmaco que sen inhibidor de CYP450 2D6, lo que cambia los viveles piasmaticos facia más vertafatina y menos desventafatina,

reduciendo tambiem la contidad relatora de inhibicion NAT : a variabitidad en ios procles plantifacion de confintaciona regimo desvendatazana, ar abién se debe a polimorfismos geneticos de CYP450 2D6, como que los malos, netabolizadores combiarqui el ratio de estos dos formacos hacia más venlofasma parental y aportándose. del metabolilo activo desveniafaxma, asi se reduce la canticad reladya de inhibición NAT. Como resultadode estas consideraciones, es un tauto impredecible cuánta inhibit, 60 NAT tendra una dosis determinada de versafaxina en un pociente y un tiempo concreto. mientras que es mas predecible para la desventatax-Algunos expertos ban aprendido a subucionar esteproblema con habiles ajustes de dosts de ventafaxana. pero el desarrono recuente de la desventataxtua como บท fármaco diferente ha dado una รถเละเด็ก คาล์ร neta dada la menor necesidad de ajustes de la dosis

 leta dada la menor necesidad de ajustes de la dosja e unhibición del NAT más consistente con una dosis determinada para todos los pacientes.

Este IRSN, caracterazado farmaculogicamente por una usibilación del TSER ligeramente más potente que el que NAT (Figura 7.29), ha transformado nuestra visión de la depresión y el dofor. La linea cláutca sostenta que la depresión causaba un dolor que era psiquico ("siento lu dolor") y no somatico ("soy!") y que el dolor psiquico era consecuencia de un sufrimiento emocional en depresión, por tanto, cualquier cosa que mejorara la depresión, mejoraria el dolor psiquico sie manera específica. El dolor somatico era concebido clasicamente como un dolor diferente al psiquico en depresión, debido a algún probiema corporal y no de emociones. El dolor somático no era, por tanto, atribuble a la depresión, aimque la depresión podría bacerlo empeorar y clásicamente el dolor samático no era lastado con untidepresivos.

Estudios con disionetina han cambiado toda. esta visión. Este IRSN no solo alivia la depresión en ausencia de dolor, sino que también alivia el dolor en ausencia de depresión. Todos los tipos de dolor the a second fact during many d a se 100 periférico, hasta fibromialgia, pasando por un must aetélica crómico, como el anociado are not bey world a second trade and in a constataciones sobre la eficacia de la dubractina para múlt ples sindromes de dolor también han validado que los sintomas de dolor físico (somáticos) son un conjunto legitimo de sintomas que acompañan a la depresión y no solo una forma de dotor emocional. El empleo de RSN como duloxetina en studromes de dolor se trata en el Capítulo 9. Am, la disposetina. ha establecido su eficacia no solo en depresión y en dolor cróosco, sino también en pacientes con sintomas de delor critates físico de depresión unipolar Los suntomas físicos dotorosos son frequentemente

ignorados o pasati madvertidos a pacientes y cl. ac. en el marco de la depresión mayor, y hasta hace pocono se apreciaba bien el vinento de estos sintomas. con dej resión mayor en parte porque los sintomas figuos dulorosos no se incluyen en la fista de suntomas. de los aviterios formoles de diagnóstico para la depresión (Capitulo 6, Figura 6-1). No obstante, altora se admite ampliamente que los sintoesas físicos dolorenos están frechentemente asociados a un episodio depresivo mayor y también son uno de los pri acquiles antomas residuales tras el tratamiento con un antidepresivo (Figura 7-5). Parece que las acciones de IRSN dua, de dulogetura y otros IRSN 500. superiores a las acciones seroton-nergicas selectivas de los TSRS para el tratumiento de condiciones connidolor neuropatico de diabetes y dolor crónico físico. asociado a la depresión. La función de mathicien del NAT parece fundamental no soto para el tratamiento de condiciones dolorosas sin depressõe, sino también para santomas de dotor físico relacionados con la depresion. La duloxetina también ha mostrado eticada en el tratamiento de sintomas cognitivos. de depresión que son promisentes en depresión geriatrica, posiblemente explotando las consecuencias pronoradrenérgicas y prodoporninérgicas de la inhibicabit NAT en al corteza prefrontal (Figura 7-33).

La duloxel na se puede administrar una vez al día, pero normalmente no es una buean idea después de que el puciente haya tensdo la oportunidad de desarrollar tolerancia después de iniciarlo con doutscación de dos veces al día, especialmente daminte la fase de ajuste a una dosis superior. La duloxelima puede tener una menor inicidencia de hiperiens un y reacciones de abstinencia más tituves que la ventida ma.

Mithadiprilo

Es el primer IRSN que salió ai mercado en Japón y muchos otros passes europeos, como Francia, dondeand a conductable of the their string artiful process. en EF. UU., milnaciptăn no está aprobado para la depressón, pero si para la fibromialgia. Es curioso que m pacipian no esté aprobado para el tratamiento 6 Observably or open and on maney dealguna forma un IRSN atípico que actúa como us. inhibidos NAT más potente que TSER (Figura 7-30), mientam que los otros son inhibidares TSER mas potentes que NAT (Figura 7-28 y 7-29). Este perfil farmacológico único puede explicar en cierto modo. et perfét clinico del manacipran en comparación con otrox IRSN. Dado que las acciones noradrenéty/cas pueden ser tan o más importantes para el tratamiento de nos sintumas asociados al dolor que sus acciones terutoninérgless, la potente inhibición NAT del militacipeian sugiere que puede ser particularmente

uta en aquellas situaciones que van de los simonas lascos dobrosos asociados con la depresión compolin y al dotos crónico necropatico

na potente urbibición NAT de induacipian también sugiere on perfil farmacológico. potencialmente favorable para el tratamiento de los sanomas cognitivos, inclayendo (os de la depresion. así cumo aquellos frecuentemente psociados conla fibronualgia, conocidus como "fibro-fug" Otrasobservaciones cánicas relacionadas con la potente orbibición NAT del militaciprán son que puede ser man activações y energizante que otros IRSN Los síntomas residuales comunes después de tratamiento con un ISRS incluyen no solo di: omas cognitivos, sino también fatiga, falto de energia y de interés, entre otros sintomas (liigura 7/5). La inhibición NAT podría estar relacionada cor las observaciones de que milhacuarán puede camar más sudoración y hesitancia en la micción que otros IRSN Para pacientes con dubitación en la micción. generalmente debido teóricamente a fuertes acciones promoradrenérgicas en los receptores et, de la vejiga, un antagonista ce puede reducir estos sintomas. El ntimacipián se debe administrae generalmente dos veces a, día, por su vido media más corta.

Levomilos cipran

de dos enantiómeros (Figura 7-30). El enantiómero Si o levo enantiómeros (Figura 7-30). El enantiómero Si o levo enantiómero es el enantiómero activo (Figura 7-31) y ha sido desarrollado de forma endependiente para el trastorno depresivo mayor unipolar en EE. UU. donde esta disponible de manera generalizada. Como el miloscipcian racémico, el levomilnaciprion bene um mayor inhibición del NAT que del TSER, y puede dirigirse a la fatiga y la falta de energia como posibles ventajas cinnosas. Además, se donifica en uma formulación del interación controlada, por lo que, a diferencia del minacipran racémico, puede administrarse sólo una vez al día.

Inhibidores de la recaptación de horadrenalinadopamina (IRNO): bupropión

Dutante muchos años el mecanismo de acuión del bupropión no ha estado claro, y todavia sigue siendo algo controvertido. La hipotesia principal del mecanismo de acción de hupropion es que anhibe débilmente tanto la necaptación de DA (inhibición del TDA) como de NA (inhibición del NAT) (Figuras 7-34 y 7-35). No han sido identificadas connestentemente niras acciones específicas o potentes para este agente.

La acción del bupropión como fármaco para la depresión unipolar y sobre la neurotransassión de noradrenalina y dopam na, sin embargo, siempre ha parecido más potente de lo que estas débiles propiedades podrian explacar.

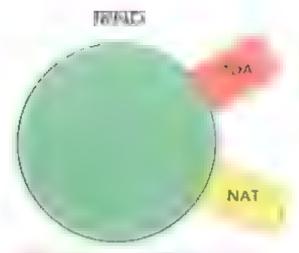


Figure 7-34 Inhibitedos de la recaptación de dopernina10 del grantino (18% 7) de missola profesión de la capitación de la summana establica (1800) de la querta de la capitación de la capitaci

to que ha llevido a proponer que el hupropión actúa más bien como un muduiador advenergico de algon tipo

El supropión es metabolizado en varios metabulitos activos, algunos de los cuales no sen tan soto inhíbidades del NAT más potentes que el mismo bujuopión, e igi a de potentes inhíbidores del TDA, sino que ambién se encuentran concentrados en el cerebro. De alguna forma, por tunto, el hapropión es tanto un farmaco activo como no precursor para otros fármacos activos , es decir, un profármaco para múltiples metabolitos activos). El más potente es el enantióniero + del metabolito 6-hidros (le bujuopión fambién como ido como rada axi na.

¿Pueden los efectos del bapropión sobre el NAT (Figura 7-36A y Figura 7-36B) y el TDA (Figura 7-36C) influir en sus acciones canicas sobre pacientes deprimidos a dasis terapéuticas? Si se cree que se requiere un 90% de ocupación del transportador TDA y NAT para lograr acciones antidepresivas, la respuesta sería que no. El PET en huenanos sugiere a dosas tempéuticas de bapropión tan solo entre un 10% 15% y quizá no más del 20% 30% del TDA estrado esta ocupado. Se suporse que la ocupación del NAT está en el mismo rango. ¿Es esto suficiente para explicar sus acciones aostidepresivas?

Acción IRND

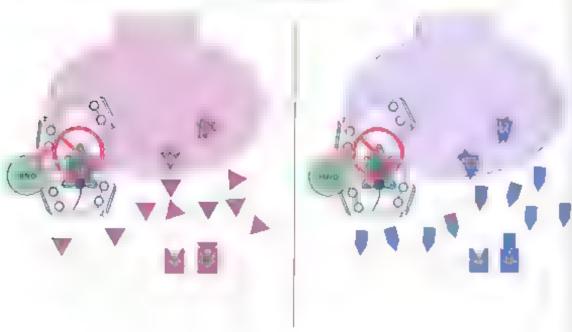
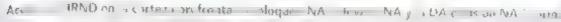
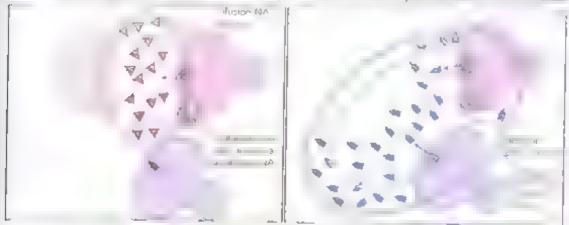
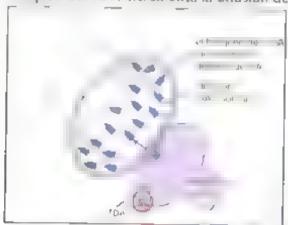


Fig. 7. 5 Accomes de los IRNO En esta figura la porción del inhibidos de la renaptación de NA signa melécula IRNO (parte orque da y a dominista en moi de peraptación de DA on a milécula IRNO guerra form ha lletía man instant el edudos en sus expresentes buentes de recaptación fin consequencia arbbas bombas estan dioqueadas y la noradignaria y dopumenta sinaptica a elevan su prosencia.





acción del IRND en el estriado, el bioqueo del TDA incrementa la DA el bioqueo del TDA incrementa la difusion de DA



At lones de los IRNO en la corteza instructat y el est lado los inhuntiques de la reviención de NA y DA tragación el NA y DA tragación de la reviención de la r

Mentras que para muchos estudios está claro que los (SRS deben ser doseficados para ocupar una fracción sustancial del TSER quizá el 80%-90% de estos transportadores para poder ser eficaces para la depresión, está menos claro en el caso de la ocupación NAT o TDA, particularmente en fármacos con mecanismos formacológicos adicionales que pueden ser sinérgicos a la inhibitición NAT o TDA. En decir, cuando la mayorla de los IRSN son administrados en dosis que ocupan un 80-90% del TSER, son ocupados sustancialmente menos NAT, sin embargo hay evidencia de ambas acciones terapéuticas y efectos secundarios mediados por la NA en estos agentes con tun solo un 50% de ocupación del NAT.

Además, parece que puede haber algo como
*demastada ocupación TDA" Es decir, cuaodo el 50%
o mas del TDA es ocupado rápidamente y brevemente,
esto puede flevar o acciones elimicas no desendas, tales
como euforía y exceso de mecanismos de refuerzo (véase
la exposición de los anisteriosos TDA en el Capitulo 11
sobre el crastorno por déficit de atención e hiperactividad
TDAHI) De hecho la nipida, corta y alta ocupación TDA
es la cacacterística farmacológica de los estimulantes de
abuso como la cucaína, explicados en el Capítulo 13 sobre
abuso de drogas y recompensa. Ciundo el 50% o más
de los TDA son ocupados más lensantente y de forma
más permanente, especialmente con preparaciones de

locración irolongado los estruulantes tienen un perfil nemos abusable y son mas utues para el tricturno de dênes de atención e hiperactividad (1 DAII), expiteado con mas detalle en el Caprodo 11. El punto a considerar uqui es si un nivel más bajo de micro y una ocupación más prolongada de los TDA es la solución ideal para que este mecanismo sea ótil como antided de inhibición de TDA y por tanto no abusable; no demanada poco cantidad de inhibición de TDA y por tanto no abusable; no demanada poco cantidad de inhibición de TDA y por lo tanto no nefectivo, sino simplemente una inhibición de TDA subiciente, un inicio lo bastante fento y ana duración de acción acorde para su efectividad como fármaco para la depressón unipolar.

El becita es que se sabe que el bupropión no es conocido por ser particularmente empleado como dingo de abuso, no está clasificado como tal. y sin embargo ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la adicción a la nicotina, lo cual es consistente con la posibilidad de que la ocupación del TDA en el estriado y en el mocieo accumbens sea suficiente para contigar el craving, o atistedad por abstraencia, pero no para provocar abuso (Figura 7-36C). Esto se explica en el Capitulo 13 con más detalle, capitolo que trata sobre el abuso de sustancias y la recompensa. Quirá en ani también como el bupropión trabaja en la depresión unipoliti, combusindose con igual acción en los NAT (Figuras 7-36A y B)

En Estados Unidos, bopropión fue inicialmente lanzado al mercado como un antidepresivo con una presentación de liberación inmediata que requeria su administración tres veces ar dia para depresión unipolar. La aparición más reciente de un preparado que requere la administración dos veces al dia hapropión SR) y otro de administración diaria útica (bupropión XL) no solo ha reducido la frecuencia de convulsiones en los picos de fármaco en plasma, sino que la ancrementado e la preparado de convulsiones en los propión de liberación inmediata ha sido abandonado, a favor de los preparados de liberación prolongada.

Bupropión es generalmente activador o incluso estimulante. Curiosamente, no produce la disfunción sexual que si ocurre con otros inhibidores del TSER, quizá porque estrece de un componente ierotomitergica significativo en su mecanismo de acción. Por tanto, el bupropión há demostrado ser un fármaco eficar para la depresión unipolar no solo en pacientes que no toieran los afectos secundacios de los ISRS sino en aquellos en los gue no hay estimulación de serotomina producida por los ISRS. Como explicábarbos previamente, dado su perfil farmacologico, el bispropión está especialmente indicado para combatir los seniomas del "andronse de deficiencia de doparnino" y el "afecto positivo seducido" (Figura 6-41). Casí todos los elimos activos saben

que los pacientes que tienen sintomos residuales teas ratamiento cun ISRs u fuSN, o efectos secondarios tras a ribos tra amientos relacionados con el afectopositivo reducido, mejoran ciundo se cumbian ahaptopion o cuando se pistenciais esos trata mentos. con buproptón. La combinación de un ISRS o un IRSN. con bupropion es, en teoría, una estrategas racional para enberr la cartera compteta de sintomas muto de reducción de afecto positivo como de aumento de afecto. negativo (Figura 6-41). El bupropión combinado conel antagonasta a opioide naltrezona está aprinhido para el tratamiento de la obesidad (abordado en el Capitulo) 13 sobre impulsividad/compulsividad). El hapregion. combinado con el antagonista del NMDA (Nonen). D-aspartato) se encuentra en la ultima fase de los ensayos clímicos canto para la depresión (megeionada) más adelante) y pura la agitación en la enfermedad de Abheuner (veise Capitulo 12 sobre demencia)

Agomelatico

La agomelatina (Figura 7-37) está aprobada para tratar la depresión unipolar en muchos países fuera de EE UL., tache acciones agomistas sobre los receptores melatonina 1 (MT) y melatonina 2 (MT) y acciones antagonistas sobre los receptores. High rigina (1) / Jancosso 4 ieda explicado en la sección anterior sobre fluosetina, las

agomelatina

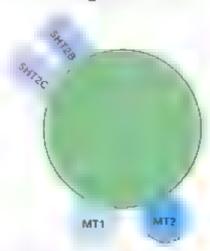
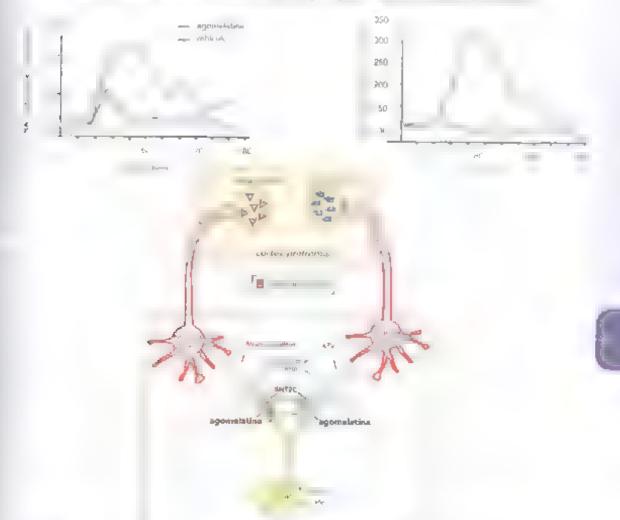


Figure 7-37. Agomelatina: Ja metatonina modogena es secretada por la giándula pineal y activa en el núcleo auprato a mano la alegidar los alegidas y mas la acontextida y la segurada a metatonia a MT y MT gue es el núcleo a MT y MT gue es en reolectad al entima MRH guanna disedo recluctada 2 y no se croe que intervenga en la fisiología de llorio a lagorie afra a no sofra es integrica a de los recluctadas 2 y MT nos tentes en la ria por en la de los recluctadas Y y MT nos tentes en la ria por en la de los recluctadas MT y MT nos tentes en la porte en la comiento de la dispressora en passes fuera de Estados Vinidos.

agencelating local noradienal my dopomonier et all caren ent l



der von amitotransmissies der falle verghraf

File a agreement in a content of the content of the

at a suptagritis as le St. accident inpropredat varios burnarios para el racamiente de la depressión on polar appropriatina il asserta trazodona mir acapita y astronomer in indepressión de la trazodona mir acapita y astronomers son la depressión bi otar que trapasa distribución es son la depressión bi otar que trapasa distribución el estado or estado en el rafe del cerebro medio ten or esta pre una a bonde regima. In betación de implica individual en acapita de presidente que se exe que or citada a la partir que se exe que or citada despressión de serviciona los sus ornas sur omas depressión sociales.

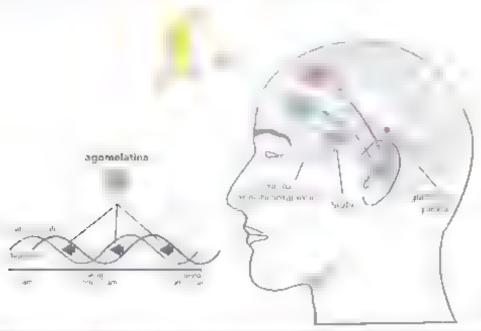
Fig. 18. Los rece de les els la abreo se ocalizar en el nucieo se la que es na les SQN de imputa anio. el malianasso del cerebra, lemde interior ne les receptor a di contine a le guias est a retina de esta a uz dinante el dia y esta l'tormación viaja lasta el significación de esta a uz dinante el dia y esta l'tormación viaja lasta el significación de esta a uz dinante el dia y esta l'tormación viaja las el significación de esta de est

de orelatunita y las receptores 5HT. (hu, timo de manera circadiana en el SON con una alta expresión de receptor por la no, he/osconidad y bajo expresión de receptor es dia/las. Esto tiene sentido, puesto que la melatorima sido es secretada por la noche en la oscoriolad (Capítulo 6, Figuras 6-35 y 6-36). En la depresión unipotan, sin embargo, los ritimos circadianos se encuentran "desinorotagados" (nelinjendo haja secreción de melatorima por la noche entre atros inuchos cambios. La agontelática, mediante la estambioción de receptores de melatorima en el SQN y sum, taneando el bioqueo de los

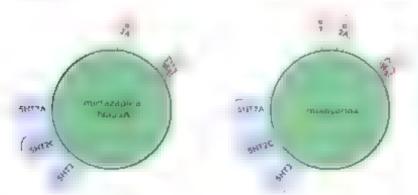
receptores SHT_n también parece tesinerunique el rit pp etrene amo, suviente et des use de m depresada y eserce ngt un electra sotidepressivo (-ngura < -pg).

Medazopina

Mirtozapino (Pigara 7-40) se comercializa en todo el mundo, a diferencia de caso el resto de fármacos para depresaún unipolar, no bloquea nitigan transportador de naugonamas, Es un fármaco muitifuncional con cinco mecanismos de acción principales: antagonismo sobre los receptores 5HT., 5HT., 5HT., t., adrenergicos



The attemptation conditions on the condition is adjusted which the property of the conditions of the c



For the 7-60 Minagapina y interropolita Source on the appendica proportion in a reasonagement of the secondaria. SHT SHT gray SHT Freeding one of the boundary of the reasonagement of the secondaria of the secon

y gobre los receptores histammergient I. Hay otros dus amagonistas (2, comercializados en algonos pastes para la depresión (pero no en ios Estados Unidos). concetamente la mianserian (en todo el mundo salvo en Estados Unidos) y la sempulada (Japon). A diferenças de la entrazapiroa, la mianserian tiene potentes propiedades antagonistas al que tienden a miligar su capacidad de relocar la liberación de serotonina, por lo que este fármado eleva predominantemente la neurotransimación noradachérgica, aunque con propiedades antagonistas SET., 581T., 581T., y B. (Engura 7-40)

Las consecuencias climicas del bloqueo de los receptores. H, se han tratado en el Capítolo 5 y se Bustran en la Pigora. 5-13A, que muestra que las acciones de los amagonistas H, estan asociadas con la sedución y el aumento de peso. Las propiedades de los antagonístics SHT , también se han discundo en el Capítulo 5 y quedan illustradas en ous fuguras. \$-16 y 5-17 que muestran el aumento de la de la liberación. de dopamino en la corteza prefrontal, potencialmente relacionado con acciones antidepresivas. El antagonismo de SHT,, también inejora el sueño, especialmente el sueño. de ondas ientas, lo que puede ser util en muchos pacientes. deprenados. Las acciones de los antagonistas de SHT_ se acaban de explicar en la sección anterior y se illustrate en la Figura 7-38, que muestra una mayor liberación de negodrenalina y dopamina egla corteza prefroetal, lo que teòricamente mejoraria la depresión. Aquí se explican las demás acciones de la miriaxapina, en particular acciones. antagonistas (2, y acciones antagonistas 5HT_ Algunos nima finnacos para la depresión unipolar también tienen potentes acciones et., Figura 5-35), como el brecotpragot-(Figura 5-57) y la queuapina (Figura 5-45). Algunos otros medicamentos para la depressón bipolar tambien tienen. acciones untagonistas ou, incluyendo quetiupina (Figura 5-45) y lurasidona (Figura 5-53). Otro agente para el tratamiento de la depresión unipular que tiene potentes propieciades antagonistas de 5HT, es la vortioxetina, que comentamos más adelante

Acciones antagonistas Alfa-2

El antagonasmo Alfa-2 es otra forma de reforzar la Theración de monoaminas y ejecter una action antidepresiva. Recordemos que la noradrecialina desoctora su propia liberación al interacticar con autorreceptores o, presinápticos en las neuronas notadrenérgicas (espucado en el Capítulo 6 e illustrado en las Figuras 6-14 a 6-16, ver también Figura 7-41A y B a la derecha). Por tanto, cuando se administra un amagonista o, la notadrenáfina no puede seguir apagando au propia liberación y, por lanto, se desinhiben las neuronas poradrenérgicas de sus terminales axiónicos, como los del rafe y la corteza (Figura 7-41C a la dececha)

Ya hemas tratado e llustrado el principio general de la desconexión de la liberación de serotonina en los autorreceptores SRT₁₀ serotommèrgicos (Figura 4-41 y luga m 2-41A comparado con 2-4-8 a la aquiterda) Sin embargo, larabaro hay "hetero" receptores (c. en

neutritransmistir no està controlotta por su "propio" autorreceptor aino familién por receptores presinaptions para "otro" neurotranspusor y beterorreceptores (Figura-7 41A, veuse también la l'igura 4-45 y la discusión de los heterorreceptores SEIT, a presonapticos sobre las neuronas de noradrenalina, dopani ma, hista nina y acerdoolina. El mismo fenómeno se muestra en la Figura 7-41 (). donde no soto la serotonina desactiva la liberación de serotorium en su propio autorreceptor presináptico 5HT, en la parte izquierda de la neurona de serotonina, sinotambién la poradrenalina que migra desde un terminal. de noradressatina y desactiva la liberación de serutonina a irrivés de un neterorreceptor presináptico ca, en la partederecha de la feurona de serotonana. La noración annatambiés desactiva su propia liberación a través de unreceptor presmáptico o; (Figura 7-4. B a la derecha et aineurona de la noradrenalina). Esto establece una situación en la que un antagonista ex, puede tener un efecto dual, facili ando la liberación tunto de noradrenacina como de acrotoniam (Figura 7-4.C). El antagonismo oc. no solo desinhibe la liberación de peradrenalina (Figura 7-4. Ca la derecha). Iarumén desminise la liberación de serotonina (Figura 7-41C a la raquierda). Por 10 tanto, el antagonismo ex, provoca una acción dual 5HT NE. Estoviene a dar el mismo resultado neto que un IRSN pero por un mecanismo completamente diferente. En lugar de bioquesa los transportadores presinapticos de serotorana y noradrenalina, el antagoniamo ot, "corta el cable del freno" ocumbible os intadienciajes a sécusa denogra a impedir la liberación de SHT y NA tal como se muestra. en la Figura 7-41B y finalmente el bloqueo, en la regules 7-41 C).

Estes dos mecanismos, el bloqueo de los transportadores de munoamanas y el antagonismo ca, son sinergicos, por lo que bloqueándores de forma sumultánea se obtiene una seña: desinhibitoria sobre estos dos neurotransmisores más potente que si solo se bloquease uno de los mecanismos. Por esta razón, el antagonista ca, mirtazapina es, a memido, combinado con IRSN para tratar pacientes que no sesponden a un IRSN solo. Esta combinación a veces recibe el nombre de "combisa" ble para cohetes de California" debido a la potencia de entos Elimacos para depresión que lanzan al paciente como un cohete fuera de la depresión.

Acción antagonista SHT,

Los receptores SHT, que mejor conocen los clínacos son quasas aqueltos localizados en la sona de activación quamor receptora del talto cerebral, donde intervienen en las naoseas y vámitos (sobre todo como respuesta a

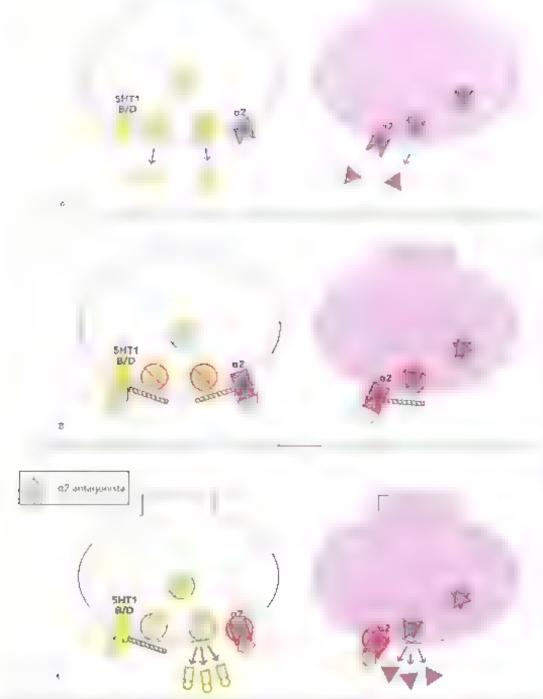


Figura 7, 41, 6 antagonismo Alfa-2 asmenta la liberación de secotónina y entadranalismo en al refe y en la cortega. A A je aquentra, utila reserción berret entrepris con autorres epitores. Sel 1_{ma} y he recorreceptorey ou orderes places. A a derecha se muestra una entariona noradrenergica con receptores presenganços. B. Los autorres epitores 547, _{bel} y los heteromeceptores a adienérgicos de los accumas secotoninas funcionan como "feno para detene" a liberación de executorina cuando as unen a sus enspectivos neujornansengas (un interesta hamiliamo roundo a intradresialmane une a fost autorreceptores el en a negoción de noradre colinia, este dosartiva a liberación fo novación tellos de sulta 10 con antagonistas alta 2 cortan el culta. Per fener de la secoronida que que los he procesionales pressibilita de sulta 7 con a inayor obsención de seconoma (unquerdo), los antagonistas ellu-2 familiam el contente de frente de la noradrecisma" al bioquesi los autoreceptores el pressibilitat de trente de la noradrecisma" al bioquesi los autoreceptores el pressibilitat de provoca una mayor liberación de foradrecismo de receita).

In quantoterapia del citicori) y ambién los del propio tracto gastromirationa, donde intervienen en las nauscas yonntos y diarresa/modifidad amestraal al ser estamulados pag la serotomina (incluso cuando esta estamulación es un efecto secundación del aumento de la serotomina periférica por los EARS/ISRN). Por tanto, el bloqueo de estos receptores SHT3 puede proteger contra las naisseas y los várintes inducidos por la quita interapia así como contra los efectos gastromites. Linales inducidos por la serotomina lo serotomina que pueden acompañar a las agentes que aumentan as serotomina.

Mas unportante para el mecanismo de acción de los antagonistas centrales de SHT3 como la miriazapada y la varticizetima en el tratatatento de la depresión uniquolar suo los receptores 5HT3 del cerebro que regulan as liberación de are only also suress are tes in this evolutions frie median los síntomas de la depresión. Los receptores 5HT3 del cerebro auelen estar localizados en las interneuronas GABA (acado y-amanobutanco) y siempre aon escitatorios. Esto aguifica que cuando la serotoruna estimula un receptor. 5HT3, bace que el GABA inhiba cualquier neurona que se encuentre en vías posteriores. Esto quedó mostrado para las interacciones 5HT3-GABA en las neuronas de glotamato (Figura 4-49) y en las neuronas de acetilcolina y noradrenalina (Figura 4-48). El antagonismo de 5HT. es un potente desinhibidor de la liberación de glutamato (Figure 7-42) y de acetilcolma y noradrenalina (Figura 7-43). acciones que teóricamente liberan peurotransmisores en vias posteriores para tener acción antidepresiva,

Inhibidores de la recaptación, antagonistas de serotonida (AIRS):

El fármaco pretotipo que bioquea los receptores de serotomos 2A y 2C (SHT_{In} y SHT_{In}) así como de recaptación de serotomina es la trazadona, clasificada como anhibidor de la recuptación/atitagonista de serotomias (A RS) (Figura 7-44). La nefazodona es otro AlRS con sólidas acciones antigonistas SHT_{In} y más débil antigonista SHT_{In} e inhibición TSER, pero ya no se suele emplear por una posible nara toricidad hepática (Figura 7-44). La trazodona en un algente may interesante, ya que actúa como dos Errinacos diferentes, dependiendo de la dosis y la formulación. Hemos expuesto uma ajunción may similar en el Capítulo 5 para la quetapina (Figura 5-46).

Una unagen más completa de las propiedades de unión de la trazodoria ha surgido a partir de estudios recientes (Piguran 7-44 y 7-45) y refleja que es un antigonista de la serotorima no sólo en los rescepto es 5HT₁₀ y 5HT₁₀ v 5HT₁₀ y 5HT₁₀ y 5HT₁₀ y 5HT₁₀ v 5HT₁₀ y 5HT₁₀ v 5HT₁₀

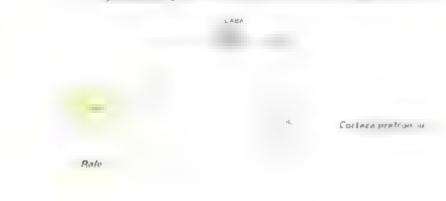
través de sus riteracciones con los receptores de mayor ationdad con dusts bajas, y ortikal a las acciones de sus receptores de menor afinidad con doses más altas.

Diferentes termacos a diferentes dosis y a distintas tiriste de administración?

La trazodona es famosa por su eficacia y udindad a dosis bajas como hiprofico (Flgura 7-46). Es decit, cosisde traxodona inferiores o las efectivas para la acción antidepresiva se utilizar con bastante frecuencia para el insummo. Dosis hiprofiticas activan los receptores o los que trazodona tiene la mayor afinidad y entre ellos. el bloqueo está h potéticamente relacionado con las acciones hipaóticas (es decir, 5HT₂₄, subtipos ot, y H₄). El bloqueo de los receptores SHTL, mejora el sueño de undus lentas, y el bluqueo de los subtipos ca, y los receptores H, interfiere con los mecanismos de excatación de las monoamman (discutido en el Capítulo 5 e dustrado en as-Figuras 5-13 y 5-14). La mejor forma de administrar un hipadico es con una formulación oral estándar de micio inmediato, que nicanta su punto máximo rápidamente y es eliminada del sistema por la mañana. Dodo que el insummio es uno de los afationias residuales más frecuentes de la depresión después del tratamiento con un ISRS/IRSN (como ya se ha tratado en este capitulo e ilustrado en la Figura 7-5), a menado es necesario añadir un lupuótico en el tratamiento de pagientes con un episodio depresivo mayor. No adlo la adición de un hipublico puede aliviar el insomnto en sí, sino que también puede aumentur las tasas de remisión debido a la mejora de otros aintomas, como la anergia y el humor deprimido (Figura 7-5). Ast pues, la capacidad de dosis hajas de trazodona para mejorar el aueño en pacientes depristados ha llevado a au uso popular a dosis bajas. como opción de potenciación para el insonnio residual. que persiste tras el tratamiento con ISRS/(RSN).

La formulación oral original de trazodona atilizada para la depresión era de corta duración, requería múltiples dosis diarias más altas que as dosis hipnóticas (Figura 7-47), y se asociabs a la sedación en dosis máximas después de las dosis diornas, lo cual no es un perfal ideal para un fármaco para la depresión unipolar. Aunque las acciones antidepresivas de la trazodona a dosismás altas son indiscutibles, así cumo su ausencia de disfunción sexual o aumento de peso, la presencia de sedación diurna hace que el uso de trazadona a dosis antidepresivas en la formulación oral estándar sea difícil en la práctica clínica. Sin embargo, existe una formulación de liberación controlada una vez al día con dosis más elevadas de trazodona para su uno en la depresión, que reduce los níveies plasmáticos máximos del fármaco. para reducir la sedación diurna. Estas dosis más altas amplican otras acciones conocidas de los exceptores anodepres os ichevendo acid nonor le a recaptación de serotonutu (Figueus 7-10 a 7-15) y la acción antagonista

ca serotonino en los receptores 5HT3 egil. Il electorios de gli himato y a anciacti in miso y is alse que i con inte





Holy be a professional of A NA arch MA and city increases

Los antagonistas de 5HT3 desinhíben la liberación de glutamato y potencian la líberación de los neurotransmisores subsiguientes para mejorar la depresión

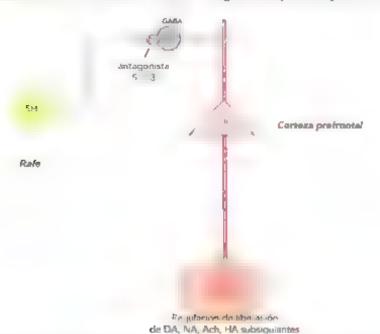
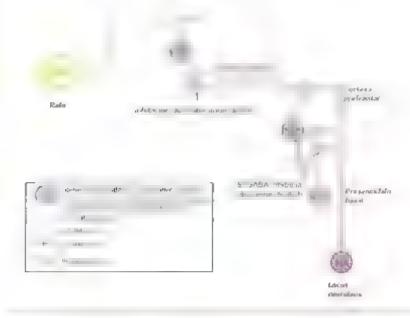
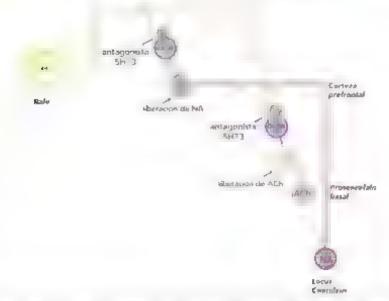


Fig. 42 Los receptores SHT regular di giutamato y foi reproblamentos descendentes. La umbo de la serotorina (5.45 » los receptores SHT on internes orras GABA es est employe por los que giutamato la disminución de la oberación de giutamato las receptores promodates giutamatograssi ediamento la producción de giutamato de aliberación de giutamato de aliberación de giutamato de la disminución de la oberación de giutamato de aliberación de giutamato de neuro la cerción de giutamato de la como de

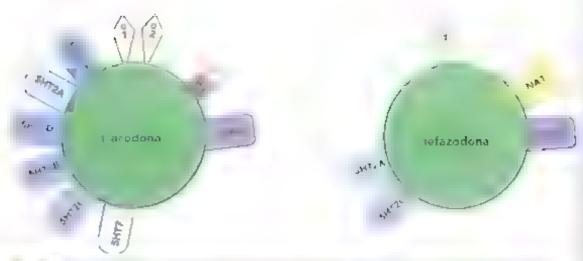
Los receptores SHT3 inhiben la liberación de noradrenalina y acetilcolina



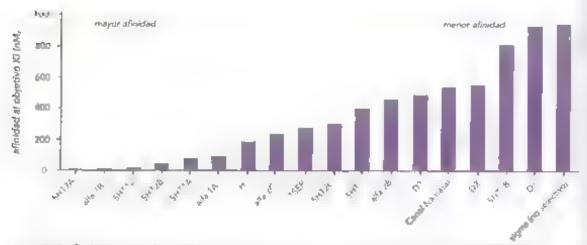
Los antagonistas SHT3 aumentan la liberación de noradrenalina y la liberación de acetilcolina



* Los receptores SHT regular la liberacción de novadronalma y aceticolina. Ciliando se libera cerotomina. SHT este se une a plures SHR en fin necionas la ABA engicio que liberan la ABA en las neuronas notademengicas y col·nergidas, reduciendo atalia en on de no actionalma. NA y ano el como ABA en por revariente. El analgue lamo aplat receptor SHT, el missa la inhibition del Cilian y dispitulos sas trancolos agradiceses qui as y el objetivos ando de liberación de novadronalma y aceticolina.



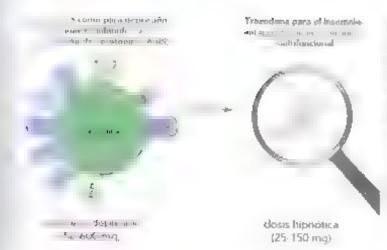
Antagoniscas/inhibitures de la cerapta ma le sembjulha A un o mosstrar fos como le fer an acconstambidos de la receptarida de sucione o ARS - acodona y relativo de Causage destinare una accordidad cero incide de semble de causage destinare una accordidad cero incide de mante e do for accordina subtilita e incide de la mante de causage destinare una accordina de la composició de la mante del mante de la mante de la mante del mante de la mante del la mante del la mante de la mante del la mante del la mante de la mante del la mante del la mant



Elgista 7.45. **Afinidad de la trazodona a diferentes receptores**, La trazodona fione afinidad de uniqui a humbrusos subtipos de receptores paro la noticipitad de la diferentes de sus acciones en los locaciones de sus acciones pueden de mayor afinidad, mientras que litras propiedades su vuelvan relevantes sobre a done mas ables.

er los receptores SH i in SHT is fall a conclusion es que existen a conclusion de neul atransmisores monoami lergia as y accomes a indepresavas a dosas mas a las Administrator las acciones lippione as le la primera dosas in trazonoma puede ejercer sus acciones ant depresavas con un inicio raptico y majorar la solerantificial dige argonas electos secundar os en comparación con usa SRS IRSA de decir los ISRS/IRSA elevan fos niveles de serotonina para actuar

en judos ios receptores de serotonina, estiminando los receptores sidipara las acciones tempero in issurant as que estimina, al como demperos receptores 51-1, y o 11 f., que reormamente causan ios efectos secundacios de ios 15 f., or so distinación sexual insonaria y que macion insiguad frigora. 48 A. Se centrargo la tracodora bioquea ias acciones de la serutor na en ios receptores sidiparativo de la acciones de la serutor de la ansiedad y el limination.



		O- H-dt	1 41 41 191	- 11
	pl .	-11		
11	- Ir	P	P	- P
	11 7 1	- d		
atte	- 11	a .		4,
	11		19.6	p 15:
9.00	- 1	440000000	17	in the
31	pleast there	07 DI-10	IPA TAT	,H
5.41	a to the	at 11	d p	1/21
	10.5 10.4	26,5, 24	ndi.	

Serotomningicas. Lo trazodona as tambiens un arragonista e_i y H_i a estas donis, Alidonis menores de vazodona (in decir, 75-150 mp), no satisuri el transportador de sationomina (icono de la derecha); sin embargo, conselva acciones antagonistas en los receptores SHT_{As}, x_i, y H_i, con la correspondiente uficacia pera el insomne.

Trazodona IR vs. XR administrada una vez por noche

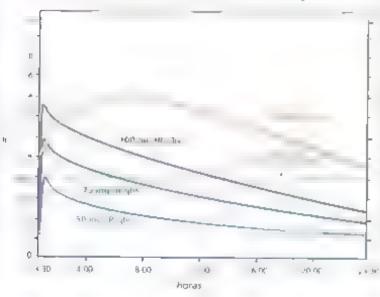


Figure 2-47 Tracodona IR franto a RK administrado una vez por noche Aque of the street and all the territorial estable de los nivoles de trazodona en platma de la dosis hipnótica de 50. 75 o 100 mg una vez por noche de la formulación de liberación Inmediata (IR) Las concentraciones mánimas del fármaco se alcanzari aprovimente con una raida aprodenie ie sapada nacianse. Nicholi ac mychi mining * PUBLICIS CADA SIDO at hur un'idepressa de la liazadima se alcanzan solo de lorrina tigoscini a la esque elan mont con a hiprorin a foi e ontrar (00 m a acochec a de tibe automic otorspina (II) no instruder una ve, por nacho gene a niveles plasmatico, que la certan fensamonte y human as o pin dossa, ide a oni.84 a dirigia all depresivas minimas sos liveles maximos de hazadona AÑ a 300 Nu sor aproximadamente o inramos. quality niveres haven it to attodomilife a 100 mg

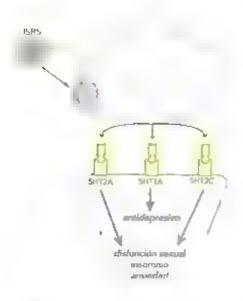
La vorsinaciana es un fármaco aprobado para el cratamiento de la depresión un polar y que provoca la nhibición de la TSER, adeinás de tener acciones antagonistas en los receptores SHT, y SHT,, con acciones agonistas en los receptores SHT, y débil mante parend en los receptores sur acología as conduce a la aberación de muchos neurotronomisores diferentes, como se explicará aquí, y estas acciones conducen hipotéticamiente a efectos antidepresivos en la depresión unipolar, que se caracterizan por una fuerte

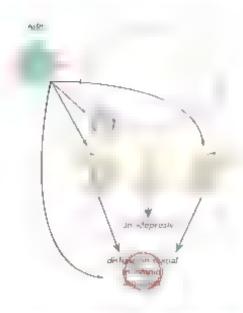
as not process. Da especialmente por a mentra de la velocidad de procesamiento. La importancia de los simo mas cognitivos en la depresión umpolar se discute en a la partir o como posicio misco acidad de factores neurotróficos, atrapsis y neuronas (Figuras 6: 27 a 6: 31).

¿Qué es la velocidad de procesamiento cognitivo y cuil podría ser el mecanismo por el que la vortionetina la mejora más que otros antidepresívos? La "cognición" no es una función cerebra única y símple, como la "desfunción cognitiva" no es un síntoma único y símple. El deterioro cognitivo que puede medirse como parte

Acción de los ISRS

Acción de los AIRS en las sinapsis 5HT





The second secon

del perfil de sintomas de un trastorno naiguiátrico. y que puede ser objetivo para mejorar con el tratamiento farmacológico, es el tipo de cognición más relevante para la psicofarmacologia. Las deficiencias Intelectuales medidas por el coeficiente intelectua. no son especialmente susceptibles de ajejorar con un tratamiento farmicológico y, salvo en el caso de la esquizofrento, no están generalmente asociadas a losrastornos psiquiatricos tratados en psicularmacología. Por otra parte, los "problemas de concentración". y "dificultad para prestar atención" se observas en muchos trastornos paiquiátricos y son tratables en una serie de enfermedades, como los trastornos del humor (Capitulo 6), los trastornos de ansiedad (Capitulo 8). la esquizofrenia y los trastornos psicóticos (Capítulo 4), el TDAH (Capitulo 11), los trastornos del sueño (Capitulo 10) y oteos. Tales statoenas cognitivos sonun gran ejemplo de un campo de pocupatología lindante con conchisimos trastornos psiquiátricos y que implica que los mismos circuños y redesneuronales ae ven afectados en todos estos trastornos. También implica que los mamos tratamientos pueden

funcionar para mejorar la cognición en todos estos trastornos. Las "dificultades de memoria" son el distintivo de la demencia y se analizan en el Capitulo 12 Las "difica" ades de memoria" en los trastornos des burnot se analizan en el Capítulo 6 y pueden ser un componente de la depresión crónica y del TEPT, cuando se produce pérdida de sinapsis y neuronas en un nodo importante de la red neuronal de sa memoria, a saber, el hipocampo. Si la perdida temprana de factores neurotróficos en los trastornos del humor causa. hipotéticamente una pérdida potencialmente reversible. de sinapsis, es importante tratar los sintomas cognitivos de la Tepresión podo después de que aparezcan, para que los tratam entos eficaces para la represión puedandesencader ar la liberación de lactures de creu miento y restaurar la sinaptogénesis (Figuras 6-27 a 6-31), antes de que las neuronas se pterdan y los cambias pean irreversibles. Por tanto, reconocer y tratar los síntomas cognitivos es cada vez más importante a medida que surgen nuevos tratacujentos.

Pero, acomo podemos reconocer y controlar los sintomas cognitivos en psicofarrincologia? Una forma



Figur » 7-49 Vortignoting. La varifiquation de un inhabidor de la recaption de serotonina y también tiene acciones en vanos recaptiones de serotonina incluyendo SMT₁₀ SMT₁₀ SMT₁₀ SMT₁₀ SMT₁₀ SMT₁₀

sumple aunque un tanto pecanar de categorizar la disfunción cognitiva y de entender el papel de la mejora. de los campos concretos de la cognición aplicables a la pstentarmacología se ilastra en la Figura 7 50 como los "Los cuatro magnificos" de la cognición. ¿Recuerdan n los cuatro Beatles? Cada músico puede representar uno de los Cuatro componentes de la cognición John, posiblemente el irder, quería toda la atención, por lo que representa la "atención" a la que algunos ambien se reheren como concentración. Paul, guizas el cerebro de la bando y el autor de unuchas de las cam ionea, es la "función ejecutiva", también flamada. "resolución de problemas" El silencioso portador de la cultura del grupo. George, representa la memoria, de la cual hay muchos tipos: a corto plazo, a largoplazo, verbal, y más. Y por ditimo, el baterista, Ringo. representa la velocidad de procesamiento, o el ritmo. Podemos imaginar que si cualquiera de estos cuntrocomponentes está desacronizado con los otros tres, la musica sería un desastre. Cada uno de los Cuatro puede. verse potencialmente consprumetido en los trastorijos psiquiátricos. Resulta que para la depresión, una prueba que mide un poco de todas estas dimensiones de la cognición, pero podría decirse que la más prominentemente es la velocidad de procesamiento, esei DSST (prueba de austriución de simbolos diguales). Cuando la velocidad de procesamiento se relentiza, aligual que el batería que pierde el rumo, el funcionamiento Cognitivo general también puede parecer un desaure para el paciente deprimido, retrasado en su rendimiento. Cognitivo, con el esfuerzo men al convertido en algo-Agritador y una productividad del trabajo que se reduce. enormemente, lo cual provoca una gran frustracion.



in the Charles magnified in the adjusting La registros as assured on the residence of the analysis may be applied that he are assured as the state of the assured as a supplied that are also as the assured as a supplied to the assured to the assured as a supplied to the assured to th

Este sencido y rápido DSST poede ser útil para calibrar el deterioro objetivo del rendimiento cognitivo de los pacientes cón problemas cognitivos subjetivos, y en el seguimiento de su mejora con el tratamiento. Vortioxetina mejora la cognición mejor que otros antideprestvos en la depresión mayor unipolar, como lo demuestra el rendimiento en la prueba DSST que mide la velocidad de procesamiento. ¿Cómo funciona la vortioxetima como antidepresivo y especificamente cómo ejerce sos efectos pro-cognitivos superiores cognitivos?

Inhibición del TSER y agontumo del SHT.,
Para empezat, vortioset na es un inhibidor que TSER y
un agonista dei SHT₁₄, por lo que embusa las acciones
ya comentadas para los "SRS (Figuras 7-10 a 7-15) y pura
la combinación de inhibición del TSER con agonistas
del SHT₁₄ (véase el Capítulo S y los Figuras 7-23 a 7-27).
Estas inecanismos por si solos son suficientes para
la acción antidepresiva, ya que eleván los niveles de
serutonina (inhibición de la TSER) y el neu otransmisor

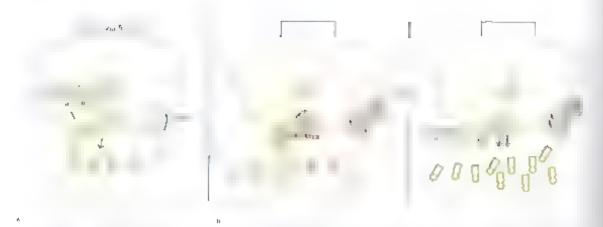


Figure 7-51 Inhibition del TSER y antigonismo presinspirito del SHT_{chay} (A) Cos autorreceptores SHT_{tho} y tax transportadores de se pione i TSEP y pri de manda de la companio de la companio del SHT_{chay} (A) Cos autorreceptores SHT_{tho} y tax transportadores de se pione i TSEP y prima de la companio del la companio de la companio del la companio de la companio del la companio de la companio del la companio de la companio del la companio del la companio del la comp

procognitivo dopam.no, acetilcoma y noradrenalina , agonismo 5HT_{co}) (vease también explicación en el Capítulo 4, Figura 4-44).

Inhibición del TSER y antagonismo presinaptico de la SHT 18. D

Una acción adicional del receptor que teóricamente aumenta los níveles de serotonina aún más que la imbibición de la TSER es la imbibición del autorreceptor presináptico SHT the (Figura 7-51). Es decar, ciundo se inhibite e. TSER la cantinad de sero iniuna innaptica que se actumida es reducida porque la actumidación de serotonina estámula los autorreceptores SHT, nos presinápticos, y esto desactiva la liberación de seroton na (compárese la Figura 7-51 A y B). San embargo, cuando los autorreceptores presinápticos SHT o enhíben simultáneamente, no se produce el feedbock de ta liberación de serotonina, por lo que la siberación de serotonina en figura 7-51 C).

Agonismo/antagonismo partial de SHT18 en heterorioceptores

Otro mecanismo putativo de las acciones antidepresivas y procognitivas de la vortioxetina es el antagonismo/ agonismo parcial en las receptores 5HT_m situados en las terminales nerviosas presináplicas de acetikolano, dopamina, histamina y nocadrenalina en la corteza prefrontal. Estos receptores se analizaron agteriormente en el Capítulo 4 y se dustran en la Figura 4-45, que muestra cómo la serotonina que actúa en estos receptores inhibe la liberación de acetikolana, histamina, dopamina y noradrenalina. Estos receptores se muestrao de nuevo en la Figura 7-52A y condo son bloqueados por un agonista/antagonista parcial del 5elT_m esto aumenta la

iberación de los neurotransmisores antidepresivos y procegnitivos dopamina, noradrenalina, histanima y acetilcol, sa (Figura 7-52B).

Inhibición del TSER y antagonismo de SHT, Otro mecanismo por el que los antagonistas de SHT, potencian la liberación de los neurolitarismisores pro 1922 y 35 acc. icolata, aupartona y noradrona ma se ilustra en la explicación anterior sobre el antagonismo SHT3 (Figura 7-43) y es una de las más potentes de las diversas acciones farmacológicas de vortaxetasa.

Inhibicion del TSER y antagonismo de SMT

La serotonina inhibe su propia liberación mediante
acciones en los receptores SMT (comparense las
Figuras 7-53A y 7-53B). Por lo tanto, el antagonismo
en los receptores SMT, aumenta la liberación de
serotonina, especialmente en presencia de la inhibición
de la TSER (Figura 7-53C). El bioquen de lus receptores
SMT, en las neuronas GABA del rafe cerebral impide la
inhibición de la aberación de serotonina por el GABA,
especia mente en presencia de la inhibición del TSER,
y conduce en cambio a un aumento de la serotonina
(Figura 7-53C).

Los receptores SHT, también regulas la liberación de glucamato en la cortexa prefrontal (Figura 7-54A). El bloqueo de estos receptores SHT, en tas interneuronas GABA aumenta la liberación de glucamato y de los neurotransmisores de monoamina (compárese las Figuras 7-54A y 7-54B), lo que puede tener acciones tanto antidepresivas como procognitivas. De hacho, en antinates de experimentación los antagonistas selectivos de SHT, tienen acciones antidepresivas. Asimismo, numerosos agentes con antagonismo SHT,

Requiación de los heterorreceptores SHT1B de NAIDA HA y AChien la corteza pionesta

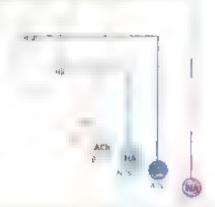
I barar on no nouretransic scressic of

' lels olde

Los receptores SMT, per los terminales de noradronalina (NA), doparmità (DA), de receptores regular la kheración de estru-neurotrahituspers. La serotrokina (SMT) que actua en estos receptores soria inhibidora.

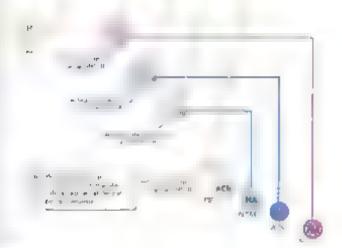
The stage of the s

sus electus inhibitorios, aumentando esa ia liberación de estos neurotiansmisores.



8 am agonistaragonista parcial de SHT18 aumenta la liberación de neurotransmisores.

соттехе реобъека



so man os eficaces para la ocasesaria y

no o injente para e reiniar la signición inclayendo no
stor contrisetora si to tambien la rezodona
le las displacadas questantes bres el casal
a rezon y la antona rease el Capitato 5
y el gura 5,300

a commit of mecan similar account of the higheo are la virtuize males. The meal is not mer men men anismos sinergalos cide no solo condition, il la melanos y potential anis le serotomina exilection aves del hi injure del 15 R. H. I. I. presi aptico y anil a sono que también concar a la beración de

Liberación de serotonina inicial

ு ் ⁶ ⁴⁷ ஈ∄ம் வ

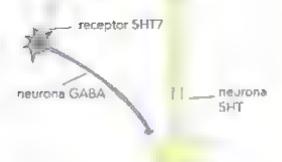
tia se e e situr , a \$6s receptores \$107, se localizar en los interneurona GABA en el nucleo del safe

denen ninguna polón, la terolonina se kipera do la constat prefrontir

n vel basa de beración de SHT

CPF

📱 sobreact vacuor



rafe

otros matro neurotransensares antide escriss a pre engintreos como la nopareina, la norad en alcha, sa archa ofina y la bestaria sa la trees de agonosmo a. Ti agonosmo para la la agonosmo cal bete la religio prosella la antagonismo alcha la sacrontración lanica de lecanismo es a recelesplacia las acciones acción arma quata las lascas de sorboxet na en la depresión mayor amporar

Market Bridge

If the farm that are he had designed and a set of este and the set of the property of the property of the set of the set

5HT7 inhibe la liberación de seroton na

Figure 7.135. Los receptores 5HT, regulare la liberación de serotonina, parte 2. Civando la narritardida de sete a los receptores, 5HT, un les externos como CASA del nucleo del seb se esternos la interación de CABA El CABA. A su vez inhitte la liberación de serotonina un la cortese profrontal.

___ liberación de SHT

CPF

sobrenctivación

receptor 5HT7

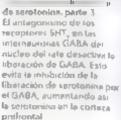


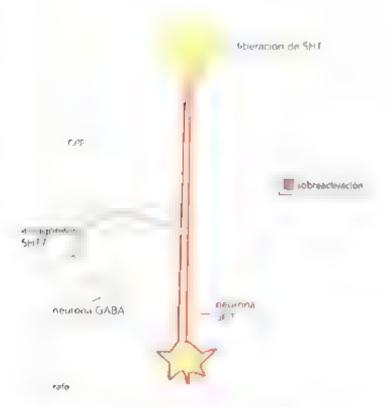
neu ona SHT La astimulación de los recoptores 5HT7 en el rafe reduce la liberación de serbtanina

el Capitato 6, las mujeres embarazadas tienen niveles el como a lupe per a como a sa monta es y probablemente en el cerebro. Tras el nacimiento del bebé, se produce un descenso precipitado en los niveles circulantes y presa miblemente cerebrales de esteroides tieuroactivos, lo que hipotéticamente desencadena la aparición sepentana de un episodio depresavo grave en majeres valnetables. En sestagración rápida de los niveles de esteroides neuroactivos durante un periodo de 60 horas de refusado intravenosa continua con brexanolona revierte rápidamente la depresión, y la duración de 60 horas de la administración parece proporcionar el tiempo necesacio para que las pacientes posparto se adapten a sus

usveies más bajos de esteroides neuroactivos sin recaertras la infusión.







Algunos anestesados generales apor ejen plo, proporol, elonvosto alfanor na astara ma tarebie se relicio dos memors vivos que nos extenados neurosa tvos pero se dostifican mucho más alto. Dado que las benzociacen nas no fienen acción aptidepresira, se cree que el principal mecanismo de acción antidepresiva de los exteroides neuroactivos es la acción sobre los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas (Figura 7.56B)

Los receptores GABA, imensibles a las benzodiazepmas son extrasinápticos y median la anhibición tónica (ver explicación en el Capítulo 6 y la Figura 6-20). La forma en que activan sua sittos atostéricos de exteroides peuroactivos da lugar a un tratamiento rápido y posiblemente duradero de la depresión mayor es descunocida. Se han encontrado indictos de por qué la potenciación de la acción del GABA puede ser elicaz para una queva estrategia

para el tratamiem o de la depresión se desprende de la observación de cuertos niveles de CaBA se reducer en ciplasma, el majoric refaior aqua de o velver en ciplasma, el majoric refaior aqua de o velver en ciplasma, el majorico de los pacientes deprendos mos inveres de ARN a que to si hamitades específicas de los receptores GABA, que codificam los subtipos de receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas también son deficientes en los cerebros de los pacientes deprianidos que murieron por sucidio. Quará los esteroides neuroactivos compensen estas defectos relacionados con el GABA y usi es como median sus acciones antidepresivas de macio rápido.

El SAGE-217 (Figura 7-57) es un análogo sintético de la alopregnanologa que se está probando clinicamente como antidepresivo de inicio rápido para el trastorno depresivo mayor, con resultados preliminares prometedores.

una CARA Western in 11 Indiana India

i i ii ifsa Sia



outou recoptures no están oxidos, se libera distancido

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN DEPRESIÓN UNIPOLAR

Fare

Eleccion del tratamiento pera la resistencia attivatemiento en depresión a partir de pruebas genéticas

solo com le un trata meso o armacologico escot opto para la depresión, especialmente cuando varios entos de primera enca up han uncionado o no han sido injerados. El genotipado ya ha entrado en otras especialidades de la medicina, y está a punto de entrar en la de salud mental. En un futuro no muy lejano, los expertos prevés que la mayoría de los pacientes tendrán in genoma completo como parte de su historia clínica efectionica permanente. Mientras tanto, es posible

Las pruebas genéticas tienen el potencial de ayudar a la

obtener de diversos laboratorios las variantes genéticas de una terre de genes que regulan el metabolismo. de ana concamentos generalarea actual as y que hipotéticamente regulan la eficacia y los efectos. secundarios de los fármacos en la depresión (genes farmacodinàmiens). Por ejemplo, varias formas genéticas de numerosos entimas metabolizadoras de tármacos del concromo Paña et y Palso, puede librererse para greeder y nivetes altos o bajos farmacológicos y por tanto, la falta de eficacia (niveles bajos farmacológicos) o los efectos secundarios , níveles a tos farmacológicos). Estos resultados también pueden combinarse con el fenotipado, es decir, con la obtención del nivel plasmático de los fármacos. Los genotipos del CYP450 y los níveles plasmáticos reales de los fármaços pueden ayudar a expircar los efectos secundarios y la falta de efectos. terapéuticos en algunos pacientes.

El antagonista 5HT7 aumenta la liberación de glatamato



militición de la liberación de glutameta par GABA, re que eumente la liberación de glutameto posterromente.

Proportional La bisasinotoria de la lorindación intraventa a biso de unfodestrias del este ordo neurositivo natural alopregnatulona.



atre de union de estevente, neuros, ivos en la mintran. E ANA de la minura de la colonimiento del GABA en datos GABA, en en situa alustênco específico flamado sitio de estembles neuroscrivos para potenciar la accide ambientora del GABA en datos por la productiva de la mantenta de la colonia productiva para productiva para potenciar la accide ambientora del GABA en datos por la productiva de la colonia del colonia de la colonia del colonia de la colonia de la colonia del colonia del

Esteroide neuroactivo

análogo de la alopregnanolona SAGE 217

SAGE 217 E NAGE 217 es un gnálogo suitator : de la el ejnanofora que se esta probaedo clímbra dentricio elo antidese de inscio rapido para el trascorno depiesivo mayor.

Las respuestas al tratagniento no son un fenómero de 1967 nada 5 105 marçadores genet dos en padofarmacología, explicarán con toda probabilidad de respuesta o los efectos secundacios, peru no indicarán al comico con certeza que fármaco debe prescribir para garantizar una respuesta clízica o evitar un efecto secundario. Elasta abora, y en el futuro previsible en la protetica de la pascofarmacología, la información obtenida de la farmacogenómica probablemente dira si el paciente está "predispuesto" a responder, o si tolerará o no, y, panto con la respuesta a, tratamiento anterior, ayudará al conico a hacer una recomendación de tratamiento futuro que tenga una mayor probabilidad de éxito sunque no garantice su eficacia y talerancia. Algunos llaman a este proceso "peso de la evidencia" y otros "equilibrio", en el que la información genética exciquencia la decasión de prescripción, pero no necesariamente dictará una única opción convincente. Las pruebas genéticas hacen que el prescriptor pueda reflexionar y desarrotar hipótesis factibles basadas en la neurobiología para las alguentes opciones de tratamiento, en lugar de una mera selección alentura entre los tratamientos que aún no se han interes entre los tratamientos que aún no se han interes entre los tratamientos que aún no se han interes entre los tratamientos que aún no se han interes entre los tratamientos que aún no se han

Estrategras de refuerzo para la depresson unipolar Como se ha comentado anteriormente y se dustra en las liguras 7.4 y 7.6, hay rendimentos decrecientes de la eficacio para la depresión mapolar cuantos más fármacos para la depresión se arachen este na devido a uso lemprano de combinaciones de untidepresivos para los pacientes que no responden bien a un solo agente, en un intento de sumar mecanismos sinérgicos que puedan ayudar al paciente a alcanzar la remisson.

Antagonistas/agonistas parciales de seratorimadopamina como agentes de potenciación para la depresson un polar resistente al tratamiente

Los agentes bloqueadores de serotonina/dopumina desarrollados ariginalmente para la prácosis son ahora algunos de los tratamientos complementarios a los ISRS, RSN en pacientes con depresión unitrolar que no responden adecuadamente a uno o más de los entayos de in a same tes monogos nergicos de primera finica essentidos sonte a sera ese espe Capa tido.

can acclones de antagonismo de los receptores de dopamens 2 (D₁) probablemente explican la aprobación de la olanzapina en la esquizofrenia, la manta bipolar y el mantenimiento de la depressón. Los acciones de ao agontsmo de SHT2A probablemente contribuyan a la capacidad de la olonzapina para mejorar los sintomas de la depresión (las acciones de los 5HT2A sobre el humor se exponen en el Capítalo 5 y se flustram en la Figura 5-17C). Sin embargo, el hecho de que sa olanzapina funcione mucho mejor para depresión unipolar (o busolar). cuando se combina con fluoxetina sugiere que qui sólo las propiedades de bloqueo de la recaptación de serutonina son un componente del efecto antidepresivo de la terapia combinada de olanzapina y fluoxetina, tino fambien las acciones como antagonista de SHT, (Figura 7-38). Tanto la olanzapina como la fluoretato son antagonistas de 5HT, y, en combinación, el antagonismo neto de 5HT, es mayor que con cualquiero de los dos fármacos por separado. Por lo tanto, esta combinación de olarizapioa. y fluoretana para la depresión podria considerarse un potente inhibidor de TSER/SHT ... Aunque es muy eficaz para depresión uniposar resistente al tratamiento (Tabla 7-1), la combinación de olanzapina con fluoxetina a menudo se asocia con un aumento de pesoinaceptable y trastornos metabólicos. La combinación olaszapina fluoxetina también está aprobada para a depresión bipolar y se trata en la sección sobre la depresión bipular

O etiapina

Lu quetapina (véase el Capítolo 5 y la Figura 5-45) está aprobada para la esquizofrenia, la manta bipolar aguda

y el mantenaritento bipolar, probablemente debido a su acción como antagonista D., Su ebcacia como agente potenciador de fos ISRS/IRS/v para la depresión estáprobabiemente ligada a las acciones comb undas de quetapina y su metabolito activo norquetiapina en los receptores SHT, (Figura 7-38) y en el transportador de noradrenalina (NAT) (Figura 5-34; vease también Capitulo 5 y Figura 5-45). Además, la quel ajuna actuaen otros receptores candidatos a la eficacia antidepresiva. incluido como antagonista del SHT , (Capítulo 5 y Figure 5 17C), 5HT (Figure 7 53C) y de los receptores ct., (Figura 5: 35), así como de los receptures 5HT. (Capitulo 5 y Figura 5-22). Todas estas acciones de 🚟 receptores están hipoteticamente asociadas a la eficacia. antidepreciva y, animadas, podrían constituir una sinerala. teóricamente potente de mecanismos antideprespos (Tabla 7-1). Sin embargo, la quetiupina puede provocaruna gran sedución un moderado auntegro de peno v afteraciones metabolicas debido a sus otros acciones receptoras. La quetiapina fambien esta aprobada para la depresión bipolar y se discute en la sección sobre depresion bipolar

Este agonista parcial O₂/SHT₁₀ (Capitulo 5 y Figura 5 16) está aprobado para la esquizofrenia, la manía bipotar aguda y el mantenimiento bipotar y es uno de los agentes potenciadores de los ISRS/IRSN más recetados en la depresión mayor umpotar (en EE UU.) (Tabla 7 1). Es probable que actile en la esquizofrenia y la manía bipotar como agonista parcial O₂, mientras que su prominente acción de agonista parcial SHT ₄ (Capítulo 5 y Figura S-22) probablemente contribuyo a su efecto antidepresivo. Las propiedades secundarias con potencial acción antidepresiva tambiém pueden contributo, conto las acciones antagonistas de D₃, 5HT₄, SHT₄, y O₄.

Table 7-1 Bioqueedores de seruturinardopamina para el espectro ispolar

	fiviniencia de	The state of the s		Contract of the section	To Said
		para -		-3-	4.4
	TOTAL SECTION			A STATE OF THE PARTY OF THE PAR	- Approximately and party
Aripipratel			ar .	5	artfu/
Asenapina	Si. MMX		51	Si	
Brexpiprazol					5. (adjunto)
Canprasina	SI, MMX, DMX	Sr	ς		- (1131) - 1137
Lorasidona	Si, DMX*	SI			
Olanzapina	SI, MMX	Si (con Buoxetina)	57	Sr	Si (con fluovetina)
Quetiapina	Si, MMX	Si	Sí	Sr	S- (adjunto)
Risperidona			Sa	Si	a. tardanint
?iprasidona	Si, MMX		51	Si	

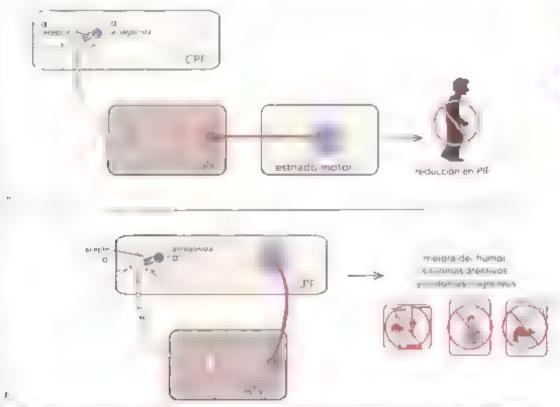
MMX, mantit type a meeter littras meetas, ONFH, dequession con sanacamata as anatas. *Depression unipolar y Septilar

Distance 4170

consideration of the asset of spin or a service of the asset of the as

6 e (he u

discourse the state of the second and the second an



Antagonismo alla 1 y liberación de departina en vias posteriores. El avegori amo alla 1 puede mortina la acción de uma alla o de la vias favor de de actividar el acción muna alla o de la destructura de la actividar de la internaciona de ABA y por lo larso a la del hibración de la via departina GABA y por lo larso a la del hibración de la via departina de ABA y por lo larso a la del hibración de la liberación de departina en el estrador modor puede redictar los circles, se indiques modos casos por la superior de la circle del departina de la production de gordina de la productiona de la circle del compositor de la circle del compositor del circle del ci

embargo, particularmente sui antagonismo muscarinteo e historitura simultúnea, la acción del antagonista o:

la cortesa prefrontal también podera contraba e tanto a la reducción de los efectos secundarios motores como de los conocidos efectos antidepresavos con antagonistas et, potentes, en par icular los que combinan propiedades antagonistas de SHT some cinesa. Las acciones antagonistas afía i del brexpiprozol también podríun contribuar a su eficacia para la agitación en la enfermedacide Alzheimer y en el TEPT (como complessento de la sertralina).

¿Cómo ocurre esto y qué circuitos regulan la acción de los antagonistas (t.)? La respuesta es que el lec pr ya està familiarizado con los circustos que expliçan sas acciones de los antagonistas ci., ya que se trata de tos instituti Greatius Irritados para los receptores SHT, e rustrados en el Capítulo 5 en (as Figuras 5-16 y 5-17) Ahora se sabe que los receptores ca. (siustrados anto ento the term term of an inches pirasnidales que los receptores 5HT., (explicados en el Capitulo 5 e flustrados en las Figuras 5-16 y 5-17). Dado que tanto los receptores o, como los receptores SHT all the second of the second o serotomina, actuando consuntamente, ejercen un mayor. control excitatorio de la función de la cortega prefrontal. mediante su acción simultánen que cualquiera de los dos neurotransmisores actuando solo

Además, se espero que las acciones de un antagonistac. tengan los mismos efectos funcionales que las de un antagonista 5HT ... ya que las dos acciones actioni juntas para tener un control "hhibitorio más potente de la producción de la corteza prefrontal que el bloqueo de cualquiera de los receptores solo. La Figura 7 58A muestra lus receptores es, en aquellas neuronas piramidales específicas que se proyectan a la substantio nigro (las mismas neuronas piramidales y circustos que se muestran en el Capítolo 5. Figura 5-17B). Cuando esta neurona giniacoatérgica es inhibido por un antagonista tt_a, su meryación de la *substantia migra* redisce el tono de GABA en ella, lo que permite la desinhibición de la liberación de dopumina en el estriado motor y la reducción del parkinsonismo uiducido por fármacos (Figura 7-58A; tal como se muestra en el Capitulo 5 y en at Figura 5-, 7B). Por lo tanto, el parlunsonismo inducidopor fármaces causado por bloqueadores D. secá reducido. al máximo por aquellos bloquesdores D, que tienen tanto acciones antagomistas SHT2A como et. De beclio, ia menor frecuencia y gravedad del parkinsonumo inducido por farmacos producido por tos bloqueadores de la dopamenta es para aquellos que también tienen acciones antagonistas ca, y 5HT,, robustas, a saber, brexpiprazol, quetrapina, closapina e floperidosa.

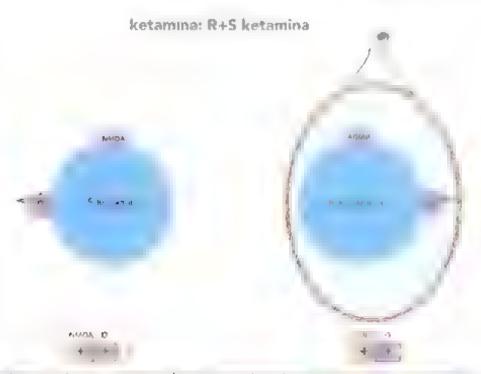
La subergia del antagonismo ot, con el antagonismo SHT_{1A} teóricamente también puede potenciar la acción antidepresiva, esta vez en el circuito de neuronas

peritudates que mervan las neuronas dopaminergicas del presi reginental ventar que se proyectan a la cortexa prefinantal (Figura 7, 588 y Capitalo 5, Figura 5-17C) Esto significa que los antagomistas ce, tendrianteóricamente el mismo efecto que las antagonistas 51/17. en este circulto, y los dos trabajando juntos ejerceriaun control más potente de la corteza prefrontal y sus proyectiones descendentes, para facilitar la liberación de dopamina en la corteza preferinta) y penvocar una acción antidepresira. De techo, esta sinergia es probable que sea un componente importante del inecanismo de acción antidepresiva para aquellos agentes que son lanto antagonistas ot, como 5HT , , como brexpiprazol. quetiapina y trazodona. El aumento de la liberación de dopamota en la corteza preferintal per bloqueo simultanen. de Cl. y 5HT puede leóricamente contriba e también a mejorar el control "descendente" de la agitación en la enformedad de Alzheumer y los si tomas del TEPT, que se observan en lus estudios en curso sobre el brexpiprazot

campra esa capa la persa 8 magonista parcia. D/D/SHT_{to} así como un antagonista SHT_{to}/o_t/o at all all anticolor de la secono complemento de los ISRS/ARSN en la depresión umpolar (Tabla 7-1). El mecanismo de acción antidepresiva de caripraxima se attaliza más adelante en la sección sobre el tratamiento de la depresión bipolar.

Airtemena

Se ha observado que la infusión intravenosa de dosissubanestésicas de ketamina podía mejorar rápidamente la depresión en pacientes que no responden adecuadamente a los fármacos dirigidos a las monoaminas, lo que ha supuesto uno revolución en el tratamiento de la depresión. La ketamina es un anestésico aprobado, perose utaiza fuera de ficha para la depresión resistente al tratamiento. Mientras que los bloqueadores de serotonina/dopamina Henden a usorse después de uno o dos fracasos de un ISRS/IRSN, la ketarnina tiende a administrarse a pacientes con mús specis se asos con diversos fármacos para la depresión. Lo ketameno intravenosa es una mescia racémica de R- y S-ketamaia, cada una con propiedades de unión superpuestas en el subtipo NMDA del receptor de glutamato, sa supuesto mecanismo de acción antidepresiva, y en el receptor es, Figura 7-59). Se han propuesto acciones en otros situs, no rendo a opicioles, of test in rintanten sones, sere se discute especialmente la posibilidad de que las acciones. antidepresevas de la ketamina puedon estar vinculados de algun modo a los p-opioides au como a la acción NMDA. Por lo tanto, existe un debate sobre como la ketantina. ejerce sus efectos antideprenvos de inicio rápido, pero el arriagonismo del NMDA -especificamente en el cana.



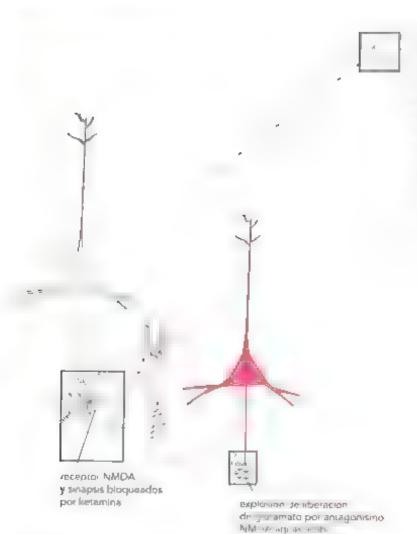
Retarbles, a Sexamina Se with a time deligible progression on a light is one or consequent to the proportion of Section of the section of the

abierto de fencichdina (FCP) (veuse la explicación en el Capitulo 4 y Figuro 4-30) es el principal objetivo hiputético para explicar los efectos antidepresivos. de la ketam na. Lo que es único en las infasiones de keranuna es el inicio rápido y cast inmediato de los efectos antidepresivos, a veces acompañados de efectos untisocidas específicos, en pacientes que parecen tener depressones "no monoammergicas", una vez que hanfracasado numerosos antidepresivos estándar dirigidos. a las monnaminas. Desafortunasamente los efectos a depresivos de la ketannoa no suelen ser duraderos, uno que generalmente se desvanecen en unos pocos dias. En algunos casos, los efectos antidepresivos puedenvolver a desencadenarse con infusiones repetidas a lo targo del tiempo, o ser potenciados por tratamientos antidepresivos monoaminérgicos después de las

Lo más interesante quizá sen la posibilidad de que la ketantina cause una mejora muse, qua de la prasticidad neuronal conforme su mecanismo mejora unmediatamente la depresión. La peribida de factores neurotróficos en la depresión se discute en el Capítulo 6 y se ilustra en las Figaros 6-27 a 6-33. Recordemos que la Impótesis penentrófica de la depresión y la respuesta a los antidepresivos se basa en la evidencia de que

las descrencias en las factores neurotroficos como el BDNF (factor neurotzófico derivado del cerebro) y posiblemente otros factores de crecimiento como el VEGF (factor de crecumiento endutelial vascadar) se producen con el estrés cránico y la depresión mayor y que cuando los fármacos monoantmergicos para la depresión son eficaces, restauran estos factores de crecimiento, pero con un retraso de semanas después de la administración del Jármaco. Por otro Jado, cuando los fármacos monoaminergicos para la depresión no son eficaces, se supone que, por razones desconocidas las monoaminas no pueden restaurar los factores de crecimiento necesarios. La pérdida de BDNF y VEGF está vinculada a la atrofia neuronal en regiones. cerebrales conto la corteza prefrontal y el hipocampo. en mudelos de estrés entrico en animales, así comoen el trastorno depresivo mayor unapolar. También se cree que el estrés cromeo y la depresion disminuyen lus receptures de BONF y VEGE, a saber TRKB (tirenina quinasa 2) y FLK, (higado fetal qui sasa 1), respectivamente. La ketamusa aumenta ambos factores: de crecimiento.

Entonces, ¿cómo unduce la ketabrina su rápida respuesta intidepresiva y la rápida reversión de la atrofia sinaplica en la depresion? Se cree que esto ocurre

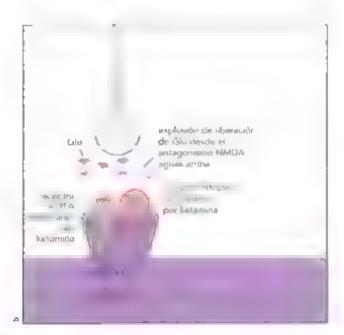


has been a compared to moreton dos contrales y una interneurona n 1 1 1 117 41 45 4 ARA an in a registrate of list for a large programme and a larger em do colos des las mais sun esc el a c. Asi las sela sesta de de Hill to a year to did ye he was CANTO II AI office of burne puercado se a elema 2 a mino GARA en la segunda neurona pireinidal glistematérgico cortical normalminate inhibe la liberación de glutamator es, la autencia da GABA ahi signolica que la enturpeu está desenhibida y se aumenta. le liberación de glucamate.

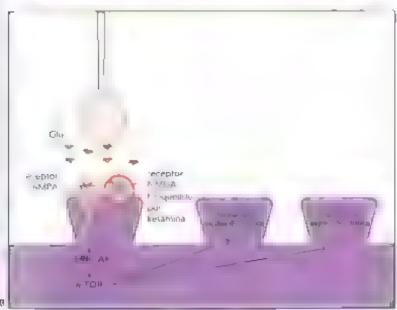
porque la ketamina provoca una explosión namediata. de liberación de glutamato después de bloquear los receptores NMDA (Capítulo 4 y Figura 4-33, véase también Figura 7-60). Las acciones de la ketamina en los receptores NMDA no son diferentes a las que se hipotetica. que ocurren debido a las anomalías del neurodesarrollo en las sinapsis NMDA en la esquizofrenta (también explicado en el Capítulo 4 e ilustrado en jos Figuras. 4-29B y 4-31 a 4-33) Esto no es sorprendente dado que la katamina puede producăr un sindrome siznilar a la esquizofrenta en humanos especialmente en dosis altos y en la administración aguda del filmaco (Figura 4-33). Sinembargo, cuando se infunde a lo largo del tiempo y a dosts subanestésicas en el estudio de pacientes deprimidos, la ketamina no induce psicosis, pero se cree que produce una liberación subsignieme de giutamato (Figura 7-60). El glutamato que se libera en esta explosión estimula

los receptores AMPA mientras la setamina bloquea los receptores NMDA (Figuras 7-61 y 7-62). Una hipótesia de por qué la ketamina tiene acciones ontidepresivas propone que esta estimulación de los receptores AMPA activa primero la cascada de transducción de señal ERK, AXT (Figuras 7-61A)

Esto desencadena la vía mTOR (objetivo momilar de capamicina) (Figuras 7-61) y que provoca la expresión de proteínas sinápticas, lo que lleva a un atimento de la oensioad de espinas dendriticas. Figuras 2-618, La preliferación de espinas dendriticas, que indica una mieva sinaptogéneta, pitede observarse entre manutos y horas después de la administración de ketamina en los animales. Hi notelicamente es escalamento de las espinas dendríticas y la imaptogénesis lo que cama el efecto antidepresivo de inicio rápido. Otra hipótesis de por que la ketamina tiene acciones antidepresivas propone que la

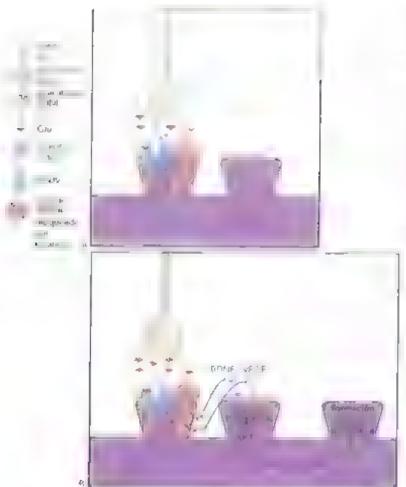


que ? 41 Ketamina, aceptores AMPA y mTOR. La actividad glutamentigle a nudula en gere sinaptica, esto se hace expecificamente a través de roceptores NMDA (N-movil (Diaspartato) y AMPA, Acido a sinino 3 hidroxi-5-metil-4-isosetolpropionico). La kelamina es un antagonista del receptor MMDs the state of the s e alife daje is a second to in an a mise or another a year in de objetivo de la line su su en susuas (mTOR) (A. Puede ser que el bloqueo del receptor NMDA de lugar é uno tápica activación de las vias de subalidación AMPA y mTOR. (6) A su vaz, esto dario lugor a una rápida potentiación sináptica mediads per AMPA Les antidepresives adictonales, ambien causan potenciación sinaptica; sin embargo, o tracen via cambios postentivos en क का क का वा मार्च करा है कि क्षिप्रकारिक रुव के करा प्रक्रिक के क इ.स.च.च के कराम Zoviet author of y a non- a nitre arter or a res



extimulación de los receptores AMPA desde la explosión de liberación de glutariato (Figura 7-62A) activa otra via de sraesducción de señal, a saber, los canales de calcio tensibles a voltaje, que permiten la afluencia de calcio que, a su vez, activa la liberación de BDNF y VEGF para mución sinaptica (Figura 7-62H). Axi, la ketamina hipotéticamente revierte la atrofia causada por la depresión, y lo hace en caestión de manutos.

El enantión ero S de la ketarrina está aprobado para ia depresión resistente al tratamiento en una formulación para su administración intranasal, y se denomina esketamina (Figura 7-63). La farmacología exacta de la R- frente a la S- ketarrina y sus metabolicos activos aún se está determinando en térm nos de los acciones acurotróficas. Sin embargo, la esketamina es realmente



traves de NMCA (N-met-5-metil-4-isusazol propionico). 🛶 ketamina es un antegonista del receptor NMCA, sin enthango, asefection antichaprosiyos rapidos punden ester retacionados con electronical and security of regunda hipótesis es que el blixturo del receptor NMDA conduce a una rápida activación del AMPA, que activa los canales de calcin sevubles. a withese (CCOVs) para perestri la entrado de calcio (8) Esto a su voz llevaria a la activación del factor 466 55 70 of the of in the spiral areas. GRADING AND BOOK IN History in fractions on the country 1917 or 16 attr

activo como antidepresivo agudo de uncio rápido, y se administra por via intranasal y con rapidez, por lo que no son necesarias infusiones intravenosas. Después del micio con dos veces por semana, la esketamina puede administrarse por via intravasal en dosta sensanales o quincepaies como agente de potenciación de los formacos estándar para la depresión. Un estudio a largo plazo de hasta un año de esketamina en aerosol masal mós un cambio a un antadepresivo monoaminérgico oral no probado anteriormente, mostró mejoras mátitentidas en la depresión y una segunidad aceptable.

Otras combinaciones de fármacos para la depresion résistente al tratamiento

Otros opciones para potenciar los tratamientos con mondaminas para la depresión empolar incluyen agentes que no tienen una acción antidepresiva iólida como monoterapia, pero pueden mejorar la acción de los tratamientos con monoaminas (por ejemplo, litio, buspirona y terapia tiruidea), así como la estrategia muy popular y a menudo eficaz de combinar dos fármacos monoaminergicos, los dos aptobados para la depresión un polar, para crear una sinergia tormacológica.

Sin embargo, nunguna de estas estrategias está especificamente aprobada.

El litio se maliza más adelante como tratamiento de la mania, pero se ha utilizado también en pacientes deprimidos unipolares que no responden al tratamiento. La potenciación con litio de los inhibidores de la recaptación de monoaminas, en particular los antidepresivos triciclicos clasicos, que también se comentan a continuación, se ha assodo para auntentar la respuesta al tratamiento en la depresión unipolar. Como agente de potenciación pura la depresión unipolar resistente al tratamiento, el litio ne administra en dosts más bajos que las utilizadas para lu mania, pero en tos acomos a tos ha cardo en uestaso.



Figure 7 6.3 Esketamine. Los enontidmeros R y S de la ketamina son anaigenes especulares entre si: la farmacologia exacta de los enacioneros R y S y de sus matabolicos activos aún esta stando leforminada. El manutómero S de la futumera se ha desarrollodo y comercializado como esketamera.

E 4 a

La buspir una es un agonista parcial SET _{est} por lo que sa como cor con cono con un sEN 105N × mas ser sar al uso de vilazodona (Figura 7-22 a Figura 7-27) o de la viacocet, na (Figura 7-49), ya comentados anteriormente En efecto, la mayoría de los agentes serotoninergicos/ dopominergicos utilizados para potenciar antidepresivos insonamilinos tienen propiedades SET₁₀ (por e), quelaquina, aripigeazot, brexpiprazot y camprazina). La actual ción de fármacos con acción agonista SET es internados para potencia ses lades la selección de combinados para ello es menos combin hoy en dia que el uso de otros agentes con propiedades SET₁₀.

Mur con to con-

assimonas troudeas actéan mediante omon a ligandos de receptores nucleares para formar un factor et imperor cucleas acteant, sor ligando. Las alteraciones en los níveles de hormona taroidea se han asociado desde hace tiempo con la depresión y diversas formas de dos ficaciones de hormonas tanideas han sido didizadas desde hace tiempo como agentes de refuerso de los antidepresivos tanto para potenciar su eficacia en pacientes con respuesta madecuada como para de mais a micro de action das encondas capacidades de la tiroides para regular la organización peranoual la

adorgización y la ioconoción de suppos pitede hiberciar las recretemanisores de discionary na viesto pirede explicar como las barrismas teroideas potencian la acción ao grepresava en algunos pacientes. La potenciación de los tratamientos para si depresión ampolar e hipolar con limitionas trigiticas ha ciudo en destiso en um altimos años

11/20 × 20 × 19 dr

Sa la estimulación de an neurotrariamisor es uma acción positiva, y la de dos es muy positiva, quizá la estimulación de tres sea ann mejor (Figura 7-64). La templa enadepresava de triple acción con modoloción de los tres sistemas de neurotrarismisones monoaminérgicos (SH1, DA y NA) se lograría combinando un ISRS con un IRNO, quizá la combinación de antidepresivos más utilizada en la psecofarmicologia antidepresiva en Estados Lindos, o mecia ite la combinación de un IRSN con un IRNO, aportando incluso más acción norad energica y dopamicorigica.

Esta potente combinación atásza la sinergia farmacológica alcanzada a través de la naición de la liberación incrementada de serotinima y noradirenalina producido por el IRSN a través de la inhibición dual de la recaptación de noradirenalina y serotonina, más la desinhibición de la liberación de la serotonina y noradirenalina por las

accidence all raggor dean in the Bris is altaption in light a life of

A la les Modife que l'entre en actiones poude un recaptorion de norodrepalitus en la corteza prefrontal debido à las acciones del IRSN jumo o las acciones destribibidoras del artif de nutrizapina acibre la liberación de duparama. Esta combinación proces preventas acciones de duparama. Esta combinación proces proces de la liberación de duparama. Esta combinación proces procesas com episodios depresivas mayores. Las combinaciones de mirtuzapina con diversos ISRS y IRSN también han sido estudiadas como tratamientos potenciales para el macio de terapia en la depresión mayore.

Las quejas frecuentes de fatiga residual, faita de esergia, de motivación, de apetito sexusi, y problemas de contentración/alerta pueden abordarse combinando un estamulante (inhibidor del transportador de doparnina o inhibidor TDA) o modafinilo (otro inhibidor del TDA) con un IRSN para integrar una triple acción monoaminérgica y especificamente una potenciación de doparnina (Figura 7-66).

Monos pias de segunda finea utilizadas para la doprese resistente a tratamiento

Antidepresivas triciclicas

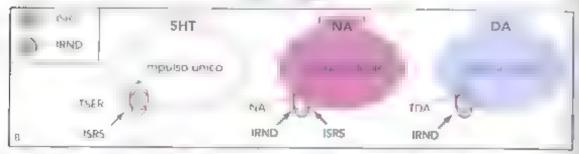
Los antidepresivos triciclicos (ATC) (Tablo 7-2; Figura 7-67) se denominan así porque se estructura

Combinaciones de triple acción

ISRS + IRND



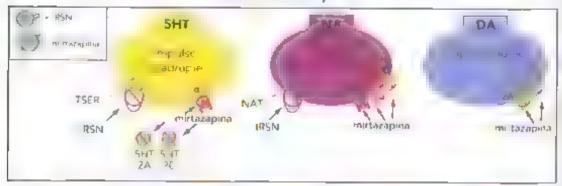
ISRS + IRND



Combination de imple acción. SRS/RSN mas IRND. É la implicac selectivo de o recapitación de integranda SRS, mas un obsidar de la recapitación de notacionalma deparama. IRNE la impue el alla composita del a recapitación de la contral, ambita de la impue de alla contral de la contral, ambita del propositivo de la impue de la impue de la contral de la contral de la impue de la contral de la contral de la impue de la contral del la contral de la contral del la contral de la contral de la contral de la contral de la con

Combustible para cohetes de California

IRSN + mirtazapina



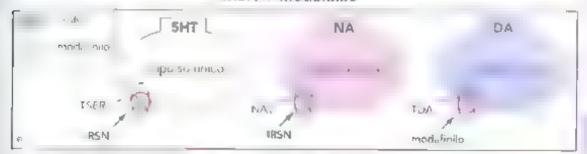
Graco 7.65. Combustible para cohetes de California: IRSN más minazapina, cai lombilisción de en leb-bido de la recaptación de son cobinal la Millia de la recaptación de son cosmo as tentes en una combusta de la comb

Combinaciones activantes

IRSN + estimulante



IR5N + modafinilo



Combinación activante. IRSN más entendantermodafinilo. A Calserotomia. SELE y a dispensión DA se estimulado incluente entendante de calde de entendante entendante de la completa del la completa de la completa del la completa de la completa del la completa de la completa de la completa del la completa

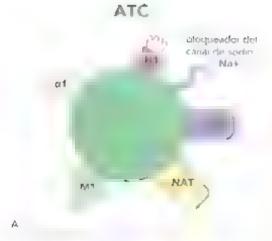
quiction de surofrienza notau unabina. IRSN - intentras que la Copamina. Diza es escribaistra di autentia por el recolatinito.

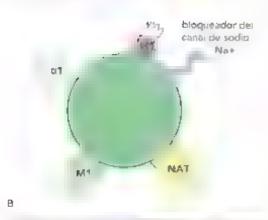
Table 7-2 Algunos antidepresivos triciclicos gún en eso-

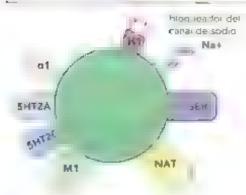
Continue printer			
Clorepramina	Anafranii		
инфеания	4.00		
il lift.	Elavil; Endep. Trypt zor		
Nortriptilina	Pamelor Aventyl		
1c	Viyachi		
Mapiphina	Ladional		
Алючаріла	Asendin		
Оченна	Smeguan, Adapin		
Oes-pramina	Norpramin, Pertofran		
11 1	Summental		
Dathiepin	Prothiaden		
Lotopramme	Deprimyl; Gamanii		
Iranepana	Coaxi Stabior		

química conhete tres anillos. Los ATC fueron statel zason inda o menos al mismo tiempo que otras moléculas de fenotiazina demostraron ser tranquilizantes eficaces para la esquizofrenia (es decir, los primeros antagonntos D_x como is clarpromazina), pero fueron una decepción cuando se probaron como farmacos para la psacosis. Sin embargo, durante las pritebes para la esquizofrenia, se descubrió por casualidad que eran eficaces en la depresión unipolar. Los antidepresivos triciciacos pos son aimplemente fármacos para la depresión, ya que uno de ellos (la clomipramina) trete acciones contra el trastorno obsesivo-compulsivo; muchos de ellos trastorno obsesivo-compulsivo; muchos de ellos tresen efectos antiponico a dosis antidepresivas y eficacia para neuropática y tombalga a desis bajas.

Mucho después de que se observaran sus propredades arman; estras se descubrió que los ATC bloquean las bombas de recaptación de noradrenalina (es decir, NAT), o de noradrenalina y de serotonina (es decir, TSER) (véase la Eigrata de A. Algonos mescados tenem para amayor potencia para infelibición del TSER (p. ej., clonulpramina); otros son enán sejectivos para la inhibición de la NAT (por ej., desipramina, maprotilina, nortriptálina,







to luman de anudepresiros prochos lodas tos antido receivos for a la quanta a reliaplación de antido receivos for a la quanta a reliaplación de antido de los reliaplacións antido de activación de administración de antido potential de la contractión de antido potential inhibitativa de la contractión de activación de se atombién potential inhibitativa de la contractión de se atombién potential inhibitativa de la contractión de se atombién de la contractión de la contra

protripulma. Figure \sim 678) La mayoria, sin embargo, bioquesto en agusta mecana tunto la recaptación noras lendina como de serotomina. Auesnas, algunos antidepresivos tricichos tienen acciones antagonastas sobre los receptores SHT $_{\infty}$ y SHT $_{\infty}$ que poé om contribuir

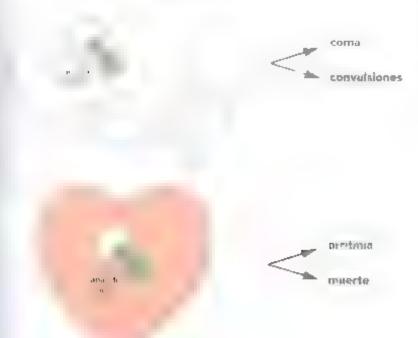
La principal limitación de los antidepresivos triciciticos numes ha sido an eficacia, dado que non agentes hasiante eficaces. El problema con este grupo de farmincos es el hecho de que todos ellos comparten al menos cuatro otras acciones farmacologicas no desendos que se muestran en la figura: el atoquea de los receptores muescarimico enlinérgicos, histamina El, ca, adrenérgicos y de los cambies de sociolo sensibles a voltare (Figura 7-67)

El pluqueo de las receptores de bistamuna H., también llamado acción antihistaminica, produce sedación y puede ocasionar ganancia de peso (Capítulo 5, Figura) 5-13A). El bioqueo de los receptores muscurintos: colinérgicos Mi, también conocido como acciones. anticolinergicas, puede producir sequedad bucal, visión borrosa, retención urmana y extreñ miento s 👵 🗻 5-8). El bloqueo de los receptores adrenévgicos ce, causuhipotensión octostatica y mareo (Figura 5-13B). Los antidepresevos tricichos también bluquean debilmente. los carrales de socito sensibles a voltare del cerebro y el corazón; en caso de sobredosis, se cree que esta acción es la causante dei coma y ats convasiones debido a susacciones sobre el sistema nervioso central SNC, así como de artifronas cardiacas, paradas cardigças y fattecimiento. debido a ses acciones periféricas cardiacas (Figura 7-68). La dosis letal de un ATC equivale sólo a alrededor del suministro de 30 dias del medicamento. Por esta razón, se ha dicho que cada vez que se administra al paciente una prescripción de un mes de un ATC, se le está entregando un pistola cargada. Obviantente, esto no suele ser una buena idea en el tratamiento de un trastorno rejactogado. con tacins sutcidios, Por lo tanto, ios ATC han cuido en gran medida en desgracia, excepto para pacientes que nu responden a los diversos fármacos de prumera unea para la depresión discutidos hasta este punto en este Capítulo.

Inhibidores de la monoamino audasa IMAOs.

Los primeros antidepresivos clinicamente eficaces que se descubrieros foeron los inhibidores de la monoaminouridasa (MAO). Fueron descubiertos por accidente cuando se vio que un fármaco antituberculoso, la iproniscida, ayudaba en la depresión que corxiste en algunos pacientes con tuberculosis. Se descubrió que este fármaco funcionaba en la depresión inhibiendo la enzuna MAO. Sin embargo, esta inhibición de la MAO no estaba relacionada con sus acciones antituberculosas. Aunque son bien conocidos como potentes antidepresívos, los IMAOs son también agentes terapeuticos altamente efectivos para algunos trastornos de ansiedad como el trastorno de pánico y la fobia socia. Los inhibidones de

Sobredosis



report 7 stil. Anudappresents allocklos y telbredosp, flori, antidepresents tracellos bloquesir les canales de sodio senetibles a voltaje en el nerobro (amba y en el obrados jabajo). En caso de sobradosis, está acción puede llevat al conta, a las comultrones, an ama e tre la solicio.

a A. Coran is a mente poise of zan hoy energy. Hoy en-141 se tere an AIAOs Solo una ue ada 1 000 a tas de farinações para fratar la depresión les un-IMAG He may pocasite is acres selles pursuition in e ins le les de miles que presentien mijos · para la depresión en Estados Unidos la ion a VACKes comprehending in the conil ai ne vigir en a psicola macologra, va que nos hos que la labor lamzados con ellos aprendieron a asor los IM « l'es de la occaca de 1991 y lando se ni notulerne. ins which were english med out his IMAG. ca in la de est la prescriptores de IMA: ya se estan. et Is la practica. No obstante las MAO son anaa matery and pole at said a deficion of polar y qui in ils receam han y stola muchos pacier les pue no responden a nada más mejorar con estos agentes. Los rector - sie scar i scrofarmi, ologos avanzados debes a a latsely adquiring experiencia conjector agentes. рага — в расцей св фас в Пов песевией рыскай onto a Selfertine a lector a revisiones especialeus sol . MAO incluyendo aigunas del propio autor para as idar a maneiar las restricciones dieteticas y las Bl es ta el acologicas

 mores de la MAcHeneie na frante ipro-una e la fregazina son todos euos inhibitories enzantál cos respectables y por eso la a codad en insa joa no reaparteccha a que una mieva es? In estante asaca unas 2.3 ser arias mas arde La ametaminia es en soma asoti didudor ceb le a AALA gunos colondores de la MAC conte ca a accipi incina trener estructuras quanticas modeladas a na tir de la atua asotio de la MAC ambien aenen propies coles se negativa a sotio de la partir de la atua asotio de la partir de la AAC ambien aenen propies coles se negativa a ada de la atua a colondor de la partir de la se partir de la partir del partir de la partir del partir de la partir del partir de la partir

say dos subtipos de MAs), A y B car forma A metaboliza proferentemente las inchoamenas mas estre chamente telan masas en la stepi suon proferente a subtininga y noral retta. An mitentras que la tota a B metaboliza preferentemente am nas traza como la tendel anniva (vease Capoullo) deguras filo (la finte lata impleas priorinación sobre las immas mazas el misas MA(). A y B, dietabolizan la doparmina y ia Capoullo, otra

amina Ivaza. Ambas se encuentiran en el cerebro. Se cree que las neuronas novadrenergicas (Figura 6-3) y doparminérgicas (Figura 4-3) conficien hacto la forma A como la B, con questa un predominio de la forma A. Bitentras que se cree que las neuronas serotocunergicas solo confletien la forma B (Figura 4-37). Puera del

que tienen MAO-B, la MAO-A es el subtipo mayoritario.

a MAO A cerebra. Jebe ser misibido sostanemimente para que los antidepresivos sean eficaces con tratamiento de IMAO (Figura 7-69). Esto no es sorprendente dado que cera es el subtipo de la MAO que metaboliza preferentemente la serotociana y la noradrenalina, dos de los tres componentes del sistema de neurotransmisión trimonoum: rérgico relacionado con la depresión y las acciones antidepresivas, y cuyos (táveles cerebrales se elevan tras la inhábición de la MAO-A (Figura 7-69). La MAO-A, junto a la MAO-B, también metaboliza dopamina, pero la tanastición de la MAO-A sola no parece devar a ancrémentos importantes en los níveles cerebrales de dopamina, puesto que la MAO-B puede todavía metabolizar dopamina (Figura 7-69).

La inhibición de la MAO B no es util como antidepresivo, dado que no tiene efectos directos sobre el metabolimito de la serotomia ini de la noradrenalina y debido a la noción continua de la MAO A se acumula porta o minguna dopare na (Figura 7-70) ¿Cuál es, por tanto, el vator terapéntico de la inhibición de la MAO-B? Cuándo esta enzima se inhibie selectivamente, puede potenciar la acción de la levodopa administrada concomitantemente en la enfermedad de Parkinson y seducir las fluctuaciones motoras on/off. Tres inhibitores de la MAO-B, selegilina, rasagulina y safinamida, están aprobados para su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, pero no son eficaces en dosis selectivas de MAO-B para el tratamiento de la depresión.

Quizi el papel más importante de la MAO-B en psicofarmacologia es cuando se inhibe simultáneamente con la MAO-A. En ese caso, hay una potente liberación de doparaina así como de serotouma y norodrenalma (Figura 7-71). Esto podría, teóricamente, aportar la eficacia antidepresiva más potente en todo el rango de sintomas depresivos, desde el afecto positivo disminuido al negotivo incrementado (ver Figura 6-41). De esta formo, la inhibición de la MAO-A junto a la MAO-B es una de las pocas entrategias terapénticas disponibles para elevar la doparuna en la depresión y, por tanto, trater los síntomas refractanos del afecto positivo distanuido.

co Interación il ordente na de la ciacima.

Uno de los mayores obstaculos para el empieo de los inhibitores de la MAL ha sulo tracicionalmente el riesgo de que un paciente que tome estos fármacos pueda desa collar ana reacción hipertensiva tras incrementar la tiramina en su dieta, clósicamente queso. Normalmente.

la liberación de noradrenalina por la tiramuna es intrascendente purque la MAO. A destroye con seguridad esta nundrenalina liberada. Sio embargo la tiramina en presencio de ambiación de MAO. A puede elevar la tensión arteria, ponque la noradrenalina no se destruye de manera segura. Todo prescriptor de IMAO debe aconsejar a los pacientes que foman los IMAO debacos sobre la dieta y mantenerse al dín sobre el contendo de transma de sos altrientos que aux pacientes deseau cansamen.

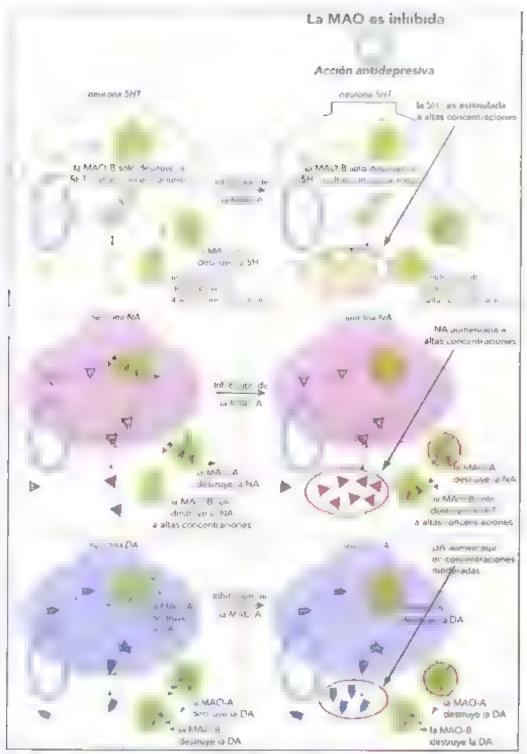
Aunque les inhibidores de la MAO son furiores per sux reacciones a la tirumina, la verdad es que las interacciones farmacológicas son climicamente más importantes que las que se produces con la dieta poeque son potencialmente más comunes, y en algunos casos pueden ser mucho más. peligrosus e incluso fatales. Las interacciones an mais dopto as con los IMAO no son bien comprendidas por muchos clinices. Dado que muchos candidatos para tratamiento or star equit transfer in a material in the fármacos con el tiempo, incluyendo instamiento para restriados y cutarros, así como para dolor, este puede bucer que muchos farmacólogos decidan no prescribir un IMAO si no saben que fármacos son segunas y cuales hay que evitar. Hay dus tipos generales de interacciones farmacológicas conlos IMAO potencialmente peligrosas, las que pueden elevar la tensión arterial por acciones simpatomiméticas, y las que poeden provocar un sindrome serotoninergico fatal por inhibición de la recaptación de serotouma. Todo prescriptor de LMAO debe aconsejar a los pacientes que toman los IMAO clásicos sobre las interacciones farenacciógicas y estaral día de las tiltamas sobre las interacciones de las RMAO con los fármacos que se prescriben a sus pacientes de formaconcomitante. Existen variax revisiones sobreestos detailes, incluyendo aigunas del autor, y están citadas al finas del libro.



MEDICAMENTOS PARA EL ESPECTRO DEL TRASTORNO BIPOLAR

Stoqueadores de serotonena/dopamena: No sélo para psecosis y manta psicotica

Luando jos bioqueadores la bierno aprobados para la esquizofrenia, no fue ninguna sorpresa que estos agentes fuesen utiles tumbién para los abcomas pairóticos asociados a la manta, ya que las acciones antagonistas. D, predicen eficacia en la psicosis en general (como se expone en el Capítato 5). Sin embargo, al fue corprendente que estos agentes probasan su efectividad en los afritomas nocleares no psicóticos de la manta (Pigura 6-2) y como tratarmentos de masiteitamento para prevenir la recurrencia de mania. Estas ultimos acciones son similares a las de los estabilizadores del harnor como el lipo o los



Inhiberión de la monoaminoosidusa A (MADIA), la oprima MADIA metaboliza la serotonnia SHIII y la norati enanna INA il topare la la regular de la regular de la compania de la MADIA il topare la regular de la regul

ήt

In the

de Phil

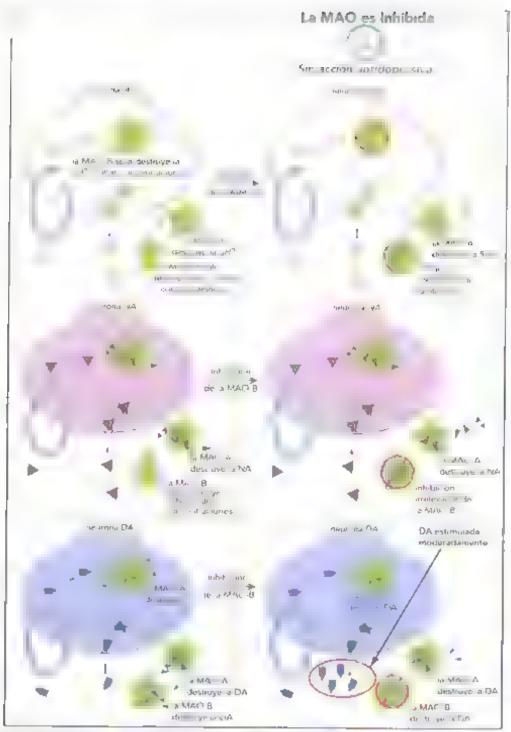
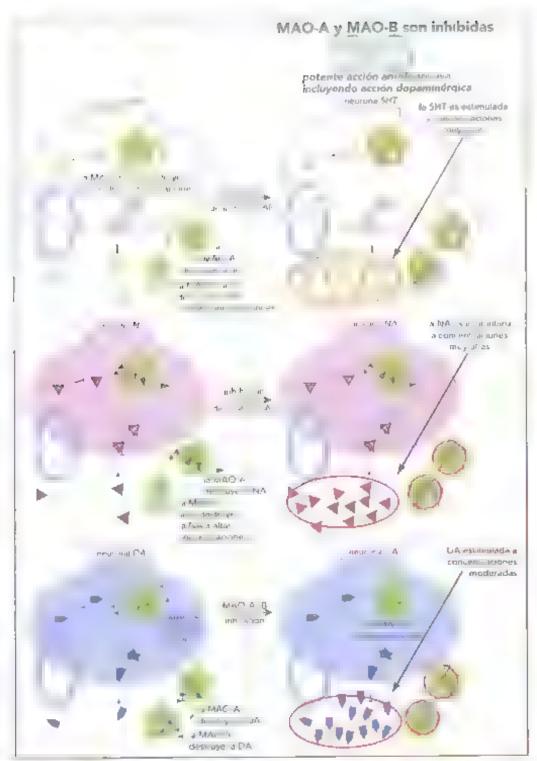


Figura 7.70 Inhibeción de la monoaminopolidasa 8 (MAO-8), cos inhibidores soloctivos de la MAO-8 no tienen eficacia antidepresiva. Estre posque de 140 8 són metadolismo de la MAI a ana comentar anno des incontres sobre tienes de la aquierda. Prasto que e partir de la MAO-8 de la insolatantismo de la mai y de la MAI es per pere se cientra de la estre e exantir a la acomenta in informativa de la maior de la maior



1 Inhitique combinação de a montraminousidas a MAC A y de a increaminousidas a MAC B, a inclusion importanda de 5 A y de a MAC B puede tentri prientes e extos antidopressos y acristos incrementos no acristos de 15 de 15 milhor SMT y de adresa na NA sino ambien de la foporaria DA cambianción antido a MAC A que metabolica de 15 milhor y DA, entradro de la colocidade productiva de 15 milhor y acristos de 15 milhor de 15 milhor y acri

ambcomularantes bloquesdores del canarionico, que action e traves de necamanos moy diferentes (veuse descripción). à contonación). Más surprendente aon es que siga (os de esten masmus antagor istas/agonistas, parciales de serotominadopamina son eficaces para la depresson hipolac amique por mecanismos probablemente distintos del antagor ismoagonismo pazcial D. Las preguntas que surgen son sobrecómo los antagonistas de la serotoma 2/doparium 2 y lus agonistas pascuties de la dopatiuna 2/serotonina. A funcionan tanto en el polo manigeo como en el depresivo. del trastomo bipolite Más recientemente, algunos de estos. mismos lármacos serotomasérgicos/dopantinergicos de ja serotoniuw doparnina han demostrado su eficacia en la depresión arapatar como agentes potenciadores de los SRS/IRSN cuando hay una respuesta modecuada, como se ha comentado anteriormente. Además, algunos de estos: mismos fármacos serotopméngicos/dopaminéngicos aboratienen pruebas adicionales de eficacia en la depresióna "ipolar y bipolar con características moches de manta-Funcionan por los mismos mecanismos en todo el espectro bipolar (Figura 6-7)? «Se trata de un efecto de clase de estos farmaces o hay farmaces específicos que actúan en algunas partes del espectro bipolar pero no en todas?

Supuesto mecanismo Grancologico de los entagonistas/agonistas parciales de serotonina, dopamina en la mania

La respuesta beeve a la pregunta de cómo actiam los bloqueadores de serotonina/doparesna en ja manía es que en regadad no lo subernos. Por un lado, los escáneres PET de pacientes con mama muestran los mismos niveles. presunapticos excestvos de dopamina y su liberación en ias neuronos dopominérgicas mesestrialides lanto en la manua bipolar aguda como en la psicosis aguda en ia esquizofrenio, descritas ampliamente en et Capítulo 4 e illustradas en las Figures 4-15, 4-16 y la Figura 5-2. Por lo tanto, bloquear el exceso de doparisma en los receptores D. deberia tener un efecto antimanaco en la mania bipolar. ani como un efecto antipsicotico en la esquizofrenja. De hecho, la mania bipotar aguda se trata con bloqueadores de serotonina/dopathina de la misma manera que se trata la patcosis aguda en la esquivofrenta, incluyendo ta dosificación y el macio de acción esperado en enjuntos o horas. Sin embargo, no todos los agentes de la clase de bluqueadores de serotorina/dopamina aprobados para tratar la esquizofrenja están también aprobados para tratas la manta bipolar aguda, y no todos los aprobados para la manta bipolar aguda están aprobados para el manteniamento basolar (vease la Tabla 7-1). Las diferencias en los perfiles de unión a los receptores podríam expueur. por qué algunos agentes están aprobados para la manta y otros no; las consideraciones comerciales también pudrían. explicar por qué algunos agentes no están aprobados en la manía. Para mejorar la respuesta antimuniaca y paraprevenir la recaida en otra episodio de mania, el litto y et valprosto se utilizan habitualmente junto con los

bloquedadores de dopartimaiserotunina aprobados para el tintamiento de la ma na, pero esto un se biace para el tratamiento de la esquixofrensa, ya que el litto y el valproato no aumentar ciaramiente la eficació de los bloquesdores de la territoramie dopartima en la esquizotrente.

Antagonistas, agonistas percialus de secotonina, dopamina en ul espectro de la dupession, depresbipolar, depresson con caracteristicas mixtas conflyuventes de los ISRS/IRSM en la depresson mayor unipolar.

Los untagonistas/agorintos paremies de la serotomina/ dopumina han demostrado ser una estrategia tempeu sea bastante recsacib desde la esquizofrenia, a la manta, a ros adyavantes de los ISRS/RSN en la depresión unipolar, como hemos visto en este capitalo. Aqua consulerarmos ta ampliación del uso tempétatico de al menos algunos de los agentes de esta clase al tratamiento de la depresión bipolar y al estado estrechamiente refactionado de episodios de depresión mayor con características mixtas de manta, Asistimos a un cambio de paradigma en el

tratamiento de la depresión bipular y de la depresión con características mixtas. Antes nos plantealsamos, "Motratamos todas las formas de depresión con ros llamados. monoamuna!" Aunque la mayoria de los pacientes condepresión, incluidos los que padecen depresión bipolar y depresson mixta, reciben farmacos inhibidores de la recaptación de monoamino, la respuesta moderna a estapregunta es cada vez más rotunda. "¡No!" Las guras de práctica y las aprobaciones de la FDA de EE.UU. se esión alejando del tratamiento de la depressón bipotar o la depresión con características mixtas con los fármacos estándor inhibidores de sa recaptación de monoamana que se utiliran habitualmente para el tratamiento de la depresión unipolar. Los inhibidores de la recaptación se reservan cada vez más para tratar a los pacientes con depression unipolar solo si no tienen caracteruticis. mixtas, y a los pacientes con depresión bipotar solo como agentes de segunda linea para potenciar otros agentes. Las buenas prácticas están evolucionando poro la depresión bipolar o la depresión con casacterísticas mixtas, por lo que ahora el tratamiento de primera linea. és uno de los bloqueadores de serotonicia/doparnina. especificamente aprobacios, y no un inhibidor de la recaptación de monoamina. Sin embargo, hay muchacontroversia sobre esta recomendación, ya que muchos prescriptores y algunos expertos siguen defendiendo iminhibidores de la recaptación de monoamina en algunos. pacientes con depresión bipolar. Pero cada vez hay más estudios que innestran el fracaso de los fármacos inhibidores de la eccaptación de monoamina de la enla depresado biposer o en casos mustos y, además, los mibidores de la recaptación de monoamina que es the expensive compaction is no specific a incluso episodios maniacos y de soicidio en pacientes

con depresión topolar contra. Orres estudios muestralo aigi nos benefa cos de los binqueadores de la recapioción de maissem ma en depresión bipolar y de hecho la fluorescoa combinada con olatizapina está aprobada para la depresión bipolar (Tabla 7-1). Sin embargo, bingua agente está aprobado para la depresión com caras teristicas muxas. Los estudios que existen suguerea que las americasticas muxas, las estudios que existen suguerea que las americasticas muxas, las estudios que embara la los cunos alos inhibidores de la recapitación de mounamina y existe una base de evidencia creciente para el uso de los bluque adores de serotorma/dopamina, en particular los ya agriobados para las características mixtas (ver Tabla 7-1).

No sabernos si todos los fármados con propiedades de bloqueo de la serutonina/doparmina normalmente utilizados para tratar la psicosis seriau elicades para la depresión inpolar, yn que algunos no ban sido estudiados y otros bun fracasado en los ensayos elimeos; tampiedo estados seg iros del mecamismo de acción antidepresava de los que estan aprobados. Sin embargo, cada uso de los agentos de serotorina/doparmina aboca aprobados para tratar la depresión bipolar se desarrollaron originalmente para tratar la psicosis, y su mecanismo de acción temperatica antidepresava en la depresión bipolar y la depresión con características mixas se presenta en las secciones siguientes.

Objects on Freedom Sa-

Limo se menciono anteriormente, la combinación detiraquina fluoxetina (Piguras 5-44 y 7-16) está aprobada pora esquizofrenio, manta bipolar, depresión umpotar resistente a, tratamiento y depresión bipolar. Los analisis post hor de manta con características in atas de depresión también sugieren la eficacia de la ofanzapino, ausque la contraparte de esta condición en el otro extremo del espectro, la depresión con características mintas de manta (Figuras 6-3 a 6-7), do ha sido estudiada (Fabla 7-1).

cas acciones de los antagonistas SHT_{2A} combinadas con el antagonismo SHT₂, aon elementos probablemente relacionados con la acción antidepresiva en la depresión bipolar ("tratamiento desde abajo"; véase la Figura 7-8). El antagonismo D, podría teóricamente ayudar a maistener la "tapa" del tratamiento desde abajo para que para que no se "derrame" hacia la activación y la stanta.

Oue

Como se ha mencionado anteriormente, la quettapina (Figura 5-45) está aprobada para la esquizofrenta, ia mana lupolar y para potenciar nos ISRS/IRSN en la acquitar unipolar resistente al tratamiento. También está aprobada para la depresión bipolar. Al igual que la olunzapana, nos análisis post hoc de el tratamiento con quetiapina de la mana con características mixtas de

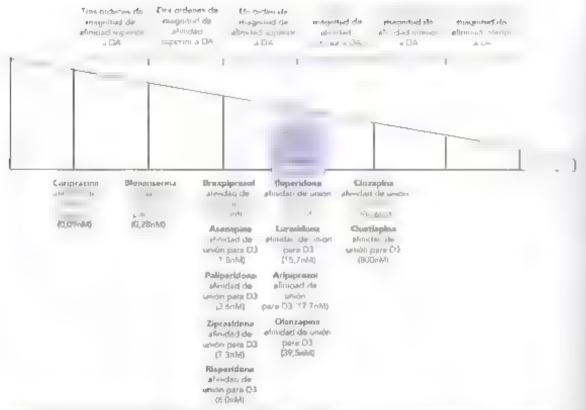
cara l'eristicas mixtas de marija fillada 7 ty

Las acciones de los antagonistos de la 581° combinadas con el astagonismo de la 581° y los et assembliadas con el astagonismo de la 581° y los et assembliadas con la acción son relacionadas con la acción son el la depuesión bipolar (tratamiento desde abaio). Al igual que la olanzapi so, el antagonismo D. de la que lapina podría teoricamente ayudar a maxiener la "tapa" en el tratamiento desde abajo para que no se "derrame" hacia la activación y la maria.

Aunque esta aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia, lurasidona (Figura 5-53) nunca seprobó ni recibió aprobación para el tratamiento de la mar la (Tabla 7-1). Lurasidona tiene varias propiedades hiporéticas de unión a receptores autidepresivos binqueo de los receptores 521T , Figura 5-17C). 5EIT (7-53C), y los receptores (t. Fig. to 7-41), con acciones agonistas en los receptores 5HT, (Figura 5-22) Es ono de los únicos agentes que muratran en un analisis post hoc de la depresión bipolar que los pacientes condepresión hiputar y curacteristicas mixtas respondentan bien a la lurusidona como aquellos con depresión bipotar sin características mixtas. Y lo que es mas importante, la litrasidona es el unico agente que se haestudiado en un gran ensayo multicéntrico afeatorizado. sobre la depresión unipolar con cacacteristicas michag y que ha demostrado una sólida eficacia antidepresiva en este grupo sin inducción de mania. Lurasidona se prescribe para la depresión hipolor y para los características ni actas a dosis inferiores a las utilizadas. generalmente para el tratamiento de la osicosia en la esquizofrenta, y genera,mente se tolera hien conpoco aumento de pesu o alteraciones metabólicas y esuno de los fármocos más recetados para la depresión bevolar

4 14 16

Lo cariprazuta (ingura 5-58) es un agonista parcial D/D/J5HT_{1,1} aprobado para el tratamiento de la manía bipolar ajuda y para la depresión bipolas, con essayos en curso como complemento de las ISRS/IRSN en la depresión umpolar (Tabla 7-1). La cariprazina tiene acciones de agonista parcial SHT_{1,4}, así como ot (Figura 7-58) y ot. (Figura 7-41), cada una con potenciales mecanismos antidepresivos. Lo que diferencia a la coriprazion de otsos agentes de este grupo de antagonistas/agonistas parciales de la serotonina/dopamina es su acción única y muy potente en los receptores dopaminares son potente de los agentes disponibles y mucho más potente que la dopamina para el receptor D_{1,2} ¿Cómo es el antagonismo/agonismo



mais de Affondad de union de doparque. Il disponina frente a antagonistas agunistas partiales de seintenteadoparque. El initar antique de seguinte a municipal de tente de la contra de la depresión bipolei costo se catacterísticos histas. Ausque que magaria se proden un antique en la Discussión de aparagra o mentre de la contra esta de magaria de seguinte de la contra esta de magaria de la contra esta de la contra de la contra esta de la contra esta de la contra de la contra esta de la contra e

percial D, ligado a la eficacia rerapéutica en la depresión bipolar con o sin características mixtas?

En el capítulo 5 hemos tratado ampliamente los fármacos antagonistas o agonistas parciales de tos receptores D₂ y cómo se utilizan para las enfermedades psicóticas. Los mismos agentes también actuan en los receptores D₃, pero en dosis clínicas sólo dos de ellos -la caciprazina y la blonenserina (Capítulo 5, Figura 5-62)-pueden competir con alta eficacia frente a la dopanina por el receptor D₃ (Figura 7-72). Es decir, en el catebro, los fármacos compuen con la propia dopamina por el receptor D₃ y sólo aquellos fármacos con una afinidad por el receptor D₃ atgnificativamente mayor que la afinidad de la dopamina por el receptor D₃ bloquearán realmente este receptor.

Varios agentes tienen una afroidad ago mayor por el receptor D, que la dopacama, y pueden tener algun efecto neto para bloquear el receptor D, pero la cariprazina tiene claramente la acción más potente sobre el receptor D, y se espera que bloquee sustancialmente los receptores D, en dosis clínicas (Figura 7-72).

¿Qué sucede cuando se bloques un receptor D_i? Recordemos que la dopartina tiene cinco subtipos de seceptores (véase la expiración en e) Capitaro 4 y la li gues o o en dos grupos ade censo lagora do y postsinapticos y postsinapticos (Figuras 4 4 a 4-9). El bioqueo postsinaptico de los receptores D_i en las regiones limbicas puede contribuir a las acciones antiposcóticas, pero son las acciones presinapticas del D3 en el area tegmental ventral (ATV) las más interesantes para explicar las acciones antidepresivas de la cariprazina (Figura 7-73).

Entonces, ¿cuál es la consecuencia de bloquear los neceptores D, en el ATV y por qué podría contribuir a las acciones autidepresivas de la cariprazana? Recordenos sambién que la entrada de doparnina la corteza sería deficiente en el fisantor, la motivación y los sintomas cognitivos de la depresión y también en los sintomas negativos de la esquianfrenia, debido en parte a una hipotética liberación deficiente de doparnina de las terror as acomos e ga a mesocost mais estas decrenas están representadas en la Egura 7-73A y

V a mesocortical de la dopamina



Figure 7.73 Antegonismo pascial de fopumina 3 m si free tegriental ventral (ATV). (A, tos receptores presidapticos detectas deportura a inhibem la liberación an in de dopomina Estos receptores están presentes en el ATV pero no en el contrat presidental sin embargo, hay receptores O, postáriabilitas en a intra a presidental que se incluya termina se includad a contrata de contrata de esta pare en al againa academica de dopartima apresidental de la contrata de forma de la againa academica de dopartima apresidenta de el contrata de esta pare en al againa academica de dopartima apresidenta de el contrata de esta pare en al againa academica de el contrata del contrata de el contrata de el contrata de el contrata de el con

mpestran autorreceptores presinapticos D, en el ATV en cuerpos celulares de dopamina para una pobiación. de neuronas mesocorticales. La función de estos receptores D, es detectar la dopomina e inhibit la decración de dopamina (Figura 7-73A). Sio embargo, estas mismas neuronas que se proyectan a la cortexaprefrontal no benen autorreceptores presinaptions en sus ternunales axónicos (véase la explicación en el Copitulo 4 y la Figura 4-9; véase también la Figura 7 73) Los antagonistas D, no tendrán efecto en la corteza prefrontal ya que all, hay pocos receptores D. En el Capítulo 4 se trutó cómo la mayoria de los. receptores de dopamina en la corteza prefrontal son postsunápticos y D1 (Figura 4 9). Lo que esto significa es que cuando los antagonistas/agonistas parciales D. actonii en el ATV para bloquearlos, esto desinbibe las neurosas doparamérgicas que se proyectan a la cartexapretrontal y liberan dopamina en los receptores D Fig. 2.8. Expandence hipoteticality is meloralos sintomas de la depresión y es una explicación de por que la cariprazina tiene acciones antidepresivas y tombién pur qué tiene una ruejora más sólida de los sintennas negativos de la esquizofrensa que otros fármacos para la psicosas. La mejora de la energia, # motivación y la "iluminación" se observan trasel antagonismo de D, en pacientes con trastornos. del humpr como en la esquizofresia, y los modelos

animales demuestran acciones precognitivas y también mejoras en el nisso de austaucias.

La cariprazina está aprobada para la manto bipolar agada que a a depresem apolar agada dalla 1 os análisis post hoc muestran una mejora climica significativa tanto en la monta con características mixtas de depresión bipolar con características mixtas de manta. Estadios como tratamiento complementario para pacientes con depresión umpolas con (SRS/IRSN han informado de los primeros indictos de eficacia. Así paes, la cariprazion tiene una de las eficacias más sólidas y amplias conocidas en todo ef espectro bipolar (Figura 6-7).

Litto, el estabilizador del humor clasico.

El imstorno bipolar ha sido tratado clásicamente con lino durante más de 50 años. El lino es un jón cuyo mecanismo de acción no está claro. Son candidatos para su mecanismo de acción diversos sitios de transdocción de señal localizados más atla de los receptores de los neurotramorismes (Figura 7-74). Esto incluye segundos mensajeros, como el sistema del fosfatidil mositol, donde el litio inhibe a la enzima mositol monofosfatasa; modulación de tas proteínas G, y, más recientemente regulación de lo expresión de genes que codifican factores de crecimiento e intervienen en los procesos de plasticidad freuronal por interacción con tas cascadas de transducción de señal descendente, incluyendo la

Posible mecanismo de licción del itlo en cascadas de transducción de señal descendente



count 7 3d Meranismo de attion del fille Aurque el kho e comprende been del lodo. Se contemplan vertos mecanismin de acción posibles que se muestran aqui E litto puede acturer 11 11 is to the indistrict of a supplemental and the indistrict of the supplemental and the supplem 0 . altro te n turk of a september 1988 and 1988 and

mhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y la proteina quinana C (Figura 7, 74).

Sin embargo, el litto funciona, su efectividad estáprobada en episocias manuacos y en la prevención de ec trem as, esperia men el ara opisió hos partar acyquiza, en menor medida, para episodios depresivos. El empleo des litto está bien establecido para la prevención del suicidio en pacientes con trastornos del bargor. También se usa en el tratamiento de la depresión en el trastorno bipolar como agente de refuerzo de los nntidepresivos para la depresión unipolar, pero no está tormalmente aprobado para estos usos.

Diversos factores han llevado a un desafortunado declive en el uso de lítio en los últimos años, incluyendo la introducción de numerosas opciones de tratanuento en el arsenal terapéutico para el trastorno bipolar, fosefectos secundarios del lítio y la carga de seguiraiento que confleva la prescripción del sito. El uso moderno del litto a manos de expertos parte de un uso ciásico como monoterapia a altas dosis para munia eufórica, siendo boy atilizado como un elemento más dentro de una cartera de tratamientos, y que suele permitir su administración una vez al dia y a dosis menores cuando se combina con otros estabilizadores del humor.

Los efectos adversos del litto son bien conocidos e incluyen sintomas gastrointestinales, como dispepsia, nhuseas, vólutios y diarrea, así como aumento de peso. caido del cabello, acrié tembior sedación, reducción de ta función cognitiva y descoordinación. Hay además efectos adversos a largo piazo subre el turoides y el riñón. El litto tiene un estrecho marco terapeutico, y requiere monitoritación de los niveles plasmáticos de fármaco.

Anticonvulsivos como "estabilizadores del humor". A partir de las teorias de que la manta puede "encender" más: episodios de manta, se estableció un paralelismo lógico conlas trastornos convulsivos ya que las convulsianes pueden "encender" más comvalsiones. Virtos anticonypisivos (Tablo 7.3) se dasifican en función de si son "orientados a la manta". es decir tratan desde arriba y estabilizan desde prriba-(Figura 7-7); "orientados a la depresión", es decir, tratan desociabato l'estabilizar desdi abato. Figura " B' il ambis. Dado que los anticonvulsivos conocidos carbamazepina y valuroato demostraron ser eficaces en el trammiento de la fase maniaca dei trastorno bipolar, esto ha llevado a la idea de que cuaiquier anticonvoluvo seria un estabilizador dei humor especialmente para la manía. Sin embargo, esto no ha demostrado ser el caso (Tabla 7-3), ya que no todos los anticonvulsivos actúan por los musmos mecanismos farmocológicos, como se explica más adelante. Estou agentes para la manta o la depresión bipular están mejor classificados por su mecanismo farmocológico de acción en los canales jónicos, que como "estabilizadores del humor" o "anticonvulsivos" À continuación se tratan numerosos estabilizadores del humor que también son anticogyulsivos, incluyendo no sólo los que tienen una eficacia probada esdiferentes fases del trasforno bipolar sino también los de dudosa eficacia en trastorno bipolar (Tabla 7-3).

Tables 7 3 Anticonvulsivos estabilizadores del homor

7	A pliqu	Appatelance of plans		_	
	Orientado o mante				
	-	received.	A SECTION AND A SECTION ASSESSMENT) Translates: 1	
Varga lató	4000				
Carnameta Belannia	****	****			
_amologina	4444	47-			
- Съ. этимирна. Ценбалерна	****	4.1		F	
fr _{il} pl	+	4			
Tope amato	++++	4/			
Cabepertina	0.0				
Pregabalina	0.0.0	# <i>I</i> -			

Anticonvulareos con eficacio dumo en el trascorno bipolar

Acide viliproico (valprosto, valprosto rodico)

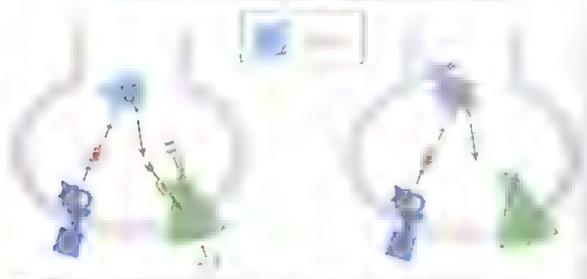
Como es el caso de todos los anticonvulsivantes, el mesa : simo especto de acción del acido valproico. (también valpenato sódico o valprosto) es inciento: ala embargo, casà se conoce aún menos acenta del mecanosmo de acción del valprosto que del de muchos otros anucogyulavantes. Aqui se expondrão varias hipótesis que se resumen en los Figuras 7 75 a 7 78. Almenos existen tres posibilidades para explicar cómo nema el acido valproteo; unhibiendo en lales de sodio tensibles a voltaje (Figura 7-76), potenciando las acciones del neurotransmisor ácido y aminobutirico (GABA) (Figura 7-77) y regulando cascadas de transducción de señal (Pigura 7-78). No se sabe si estas acciones explican el efecto estabilizador del humor, las acciones anticonvulsivantes, las acciones antimigraña o los efectos adversos dei ácido valproico. Obviamente, esta simplemulécuta tiene ambliples y complejos efectos clinicos; Ins investigaciones actuales están dirigidas a determinar. cuáles de las distintas posibilidades expuçan el efectoestabilizador del acido valprojeo, de esta manera se podrian desarrollar nuevos agentes con mayor eficacia y tienni, efectos adversos actuando sobre los mecanosos. farmicológicos específicos para el trastorno bipolar.

Una il pôtesis para explicar el efecto antimaniaco estabilizador del humor es la posibilidad de que el valproato actúe disminuyendo el exceso de fleurotrarismissos mediante la disminución del flujo de moes a través de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) (Figura 7.76). Los VSSCs se exponen en el Capítulo 3 y se ilustran en las Figuras 3-19 a 3-21. No se ha podishi determinar un locus molecular específico para el valproato, pero es posible que el valproato pueda cambiar la sensibilidad de los conales de sodio alterando.



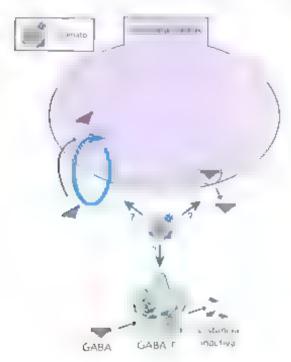
Figure 3.75 Acide estiproleo, Aqui se muestre un toono de arror en lige en mando en trono de arror en lige en mando en trono de arror en lige en mando en trono de arror de biputar è en life arror en este en el compositor en este en el compositor el

Posibles zonas de acción del valproato en los VSSCs



in Posibles consiste acción del vriprophien los canales de sodio sensibles a voltare fVSSCs. Il proposito puede e na efecto as altimant a os canadas de la canada de la VSSC que a procedera de la canada indicada de la canada de la canada indicada de la canada del canada de la canada del canada de la canada del canada de la canada del canada de la canada del canada del canada de la canada de la canada del canad

Posibles zonas de acción del valproato sobre el GABA



Phillipis abone de acción del valurosti sobre el écido gamma aminobutirico (GABA). Los eléptios antimonicación del eleptio de o pecifico se debidos y la potencia, le de la recultada de la federal de

protor lación de los YSSCs o mendose directamente al canal, a sus urocaces de regulación o mediono inhibición de examos fosforitories (Figura 7-26). Si pasa menos sodio al anterior de la neurona, se produce una disminución de liberación de gualaminto, y por bioso a una usenor neucotratismisión excitadora, pero ento sobo en teoria. Puede haber efectos adicionares del valproato sobre of os canales fórmos sensibles a voltaje, pero estas acciones apenas han sido caracterizados y pueden estar rejacionarias fanto con efectos adversos como con efectos tempero Jeos.

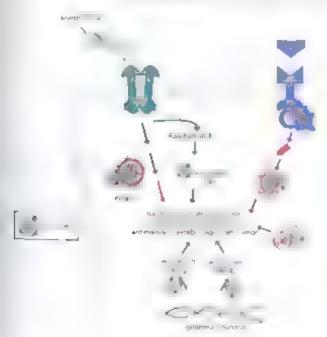
Otra mea es que el valproato potencia las acciones ne. GABA, tanto incrementando su liberación, como disminispendo su recupiación o salentizando su linactivición metabólica (Figura 7-77). Todavia se desconoca el lugar de acción en el que el valproato causa la potenciación del GABA, pero hay evidencias de que los efectos del valproato sobre los cascados de segundo mensajero en última instancia resultas en una mayor actividad del GABA y, por tanto, en mayor neurotrarismissión inhibitoria, lo que posiblemente se relaciona con su acción antimoniaca.

Por oltano, en los últimos años se ha descrito an me-me numero de acciones sobre has cascadas de transducción de señal (Figura 7-28). Como el lato, el valproato es su posible inhibidor de la GSK 3, pero además puede actuar sobre nivos lugares de las cascadas necesidades desde el bloqueo de la fostoquimus C (PKC).

y el sustrato de quinasa C erca en aranna or ristoriado (MARCAS), a la activación de varias senales que propueven acciones de remopronección y passicidad a largo pitoro, como la quinasa regulada por señales exegocilulares (ERK quinasa), el gen de la proteton entoprotectora del limfomarleucen na de céluras B-2 (BCL2), el GAP43, y otros (Figura 7-78). Los efectas de se unha entra actual de control de estos posible efectos des alprento una con la control de estos posible efectos des alprento una con la control de las acciones de estabilización del humor.

La efectividad del valprosto en la fase aguda. martiaca dei trastorno bipolar esta probada. Además, es habitualmente mado a largo pinto para prevensi la recall controls та автори ат в пе no han sido adecuadamente establecidos (Tabla 7-3). Las extablecidas ni han vido convincememente demostradas las acciones estabilizadoras contra episodios depresivos recurrentes. Algunos expertos creen que el acidovalproico es más efectivo que el litio para los casos deciclación rápido y para los episocios entidos de mante. En realidad, tales episodios son muy dificiles de tratar y las combinaciones de dos o más establicadores del humor, incluyendo litro usas valprosto, son empleadas habitualmente. Por razones de eficacia, sério conveniente aumentar la dosis, pero ningun fármaco actua cuando el paciente se niega a tomarlo, y el ácido va proico

Posibles zonas de acción del valproato en las cascadas de transducción de señal descendente



Posibles zones de acrion des varproate en las casa adas de transcribento de sunt descendente il varpri l'éta demosé la crion misposi de supra a la las de la procesa de la supra de la procesa de la supra la completa de la completa del completa del completa de la completa del la completa de l

tiene a menudo efecios sociundarios maceptables como plopesta, aumento de peso y sedación. Alganos de estos inconvenientes pueden ser evitados si se disminuye la dosts, pero esto genera mente conflera una dismunción de la eficacia, por lo que, cumpo el valorizato esadministrado a dosia bajas, puede que seu necesario combinario con otro estabilizador del hamor. Otros efectos adversos están relacionados con la exposición. crónica más que con la dosis administrada y estos. no pueden ser evitados con la reducción de la dosis Estos incluyen advertencias relativas a la médula ósen. hepaticus y pancreaticas, fourcidad fetal como defectos dei tubo neural, aumento de peso y complicaciones metabólicas y posible riesgo de amenorica y gyarios poliquisticos en mujeres en edad fertil. En este grupo de mujeres se asocia al tratamiento con ácido valproico un stodrome caracterizado por trastornos de la menstrusción, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, obesidad y resistencia a la insulina.

Carbamaziguna

La carbamazepina (Figura 7-79) en sealidad fue el primer anticonvulsivante en montrarse efectivo en la

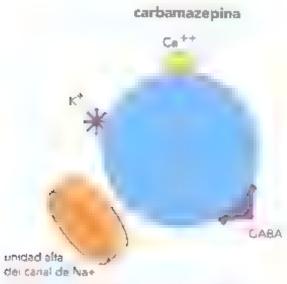


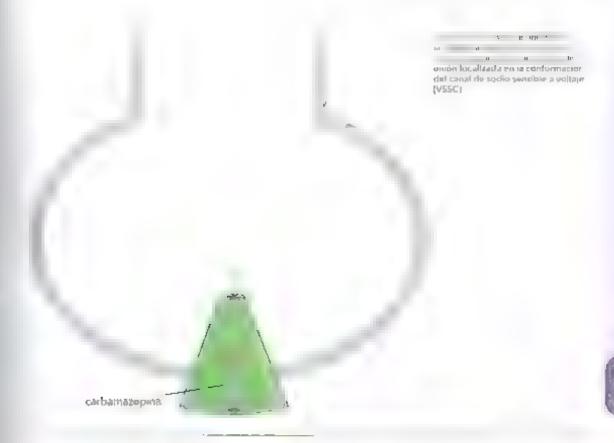
Figure 7-70 Carbamazepina. Aqui se muestra un icono que representa las acciones farmacológicas de la corbamazepina, un anua excutavante empleade e al desce de appenda de carbamazepina que de actual unemolose e a subunidad a de los canales de sodio sensibles e voltaje (VSSC) y podría fenar a mone de acra otro anales de node e conse de na may de peraseo Metionare a mismo anales no acra de carbamazepina puede potenciar la acción inhibitoria del acralo gamma amarobutino "GABA"

lase manuaca del trastorno bipolar, pero no recibió. la aprobación de la FDA estadormidense hasta frace. poco con una formalación de liberación controtada y administración en dosis única diaria. Aunque tanto el acido valproico como la carbamazentea actúan sobre la fase maniaca del trastorno bipolar (Tabla 7-3). parece que benen mecanismos de acción diferentes y fambien diferentes perfites de efectos secundarios. Se cree que la carhamazepina actúa bloqueando canales. de sodio sensibles a voltaje (VSSC) (Figura 7-80) en una zona en el interior del propio canal que se conocecomo agbunidad alla de los VSSC, cos VSSC han side. expuestos en el Capitulo 3 e illustrados en las Figuras. 3-19 a 3-21. La occión hipotética de la carbamazepina. sobre la subunucao alfa de los VSSC es diferente de la acción del valproato sobre estos canares de sudio (Figura) 7-80), pero compartida con los anticonvalsivantes oxearbazepina y eslicarbazepina, el metabolito activo de la oucarbazepinu

Annque tanto la carbamazepina como el valproato ton anticonvulsivantes y son empiendos para tratar la monta desde arriba, hay muchas diferencias entre estos dos agentes. Por ejemplo, el valproato hene efectividad probada en la migraña, mientras que la carbamazepina tiene efectividad probada en el dolor neuropático. Además, la carbamazepina tiene un perfii de efectos secundorsos diferente al del valproato, como efectos supresores sobre la médola ósea, lo que requiere la monitorización de recuentas sanguineos, y una notable oducción de la enzana 3A4 del citocromo P450. La carbamazepina el sedante y puede causar toxicidad fetal, provocando defectos en el tubo neura

Lametriona

La tamotrigina (Figura 7 8.) está aprobada como "estabilizador dei humor" para indicaciones clinicas completamente diferentes que los anticonvulsivantes estabilizadores del fustior valproato y carbamazepina lo que indica que no todos tienen las mismas acciones. terapéuticas en trastorno bipolar. Lamotrogina no estáaprobada para tratar manio o depresión en Itastorno. bipolar, pero está aprobada para prevener la recurrencia. de mania y depresión en trastorao hipolar. Son varias las cuciosidades acerca de la lamotrigina como estabilizador del humar. Primero, la FDA no ha aprobado su eso en depressón bipoiar, aunque la mayoría de los expertos cree que la lamourigina es útil para esta undicación. Un segundo aspecto interesante acerca de la lamotrigina, es que aunque tiene algunos mecanismos de acción que se solapsio con los de la carbamazepina, concretamente la unión a la conformación de canal abierto de los VSSC (Tabla 7-82), no está aprobada para la mania bipolar. Quità sus acciones en los VSSC no son lo suficientemente potentes, o quizà el jargo periodo



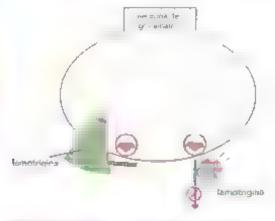
Ca⁺⁺

lamotrigina

e Lamotriglisa Aqui su moestra un ir ono de las illo . Fa tital niegista del amotriglisa un anticipia de de la composita del frastomo bipola : la ramotriglisa porsona ettaga bioquigando la sulpunidad alfa de los qualles de socia tensibles a vidaja (VSSC) y podria tembrió tensir de la color anticipia de socia de social de soc

unidad alfa del cana de Na+

Posibles zonas de acción de la lamotrigina en la liberación de glutamato



in Posibles zonos de acción de la iamotrigina en la fiboración de glutamato. Es posible que la iamotrigina tartigal a la interior de la glutamato a more de fibor del de la anties de loda lanca una a vollaje. VSSI i Alteriata la intenta qualitaria que puede le lei entre el estes neodante al lones sepapticas ade ionales que no han lado codavia identale adas.

de ajaste requerido para insciar el tentarmento hace. que sea diffeß que amestre aiguna efectividad en la nta da, que generalmente requiere faminicos que actuenrapidamente. Un tercer aspecto de la camotriguia, que es inusual para an antidepresivo estabilizador del h, mor, es su pertil de tolerabi idad. La lamotrigina es generalmente bien tolerada a diferencia de otros anticonvuluvantes, excepto por sa propensión a sussir radi cotaneo, inclorendo (infrequentemente) el sandrome de Stevens-Johnson (necrolists epidermica tóxica), que conlleva un considerable riesgo vital. filrash cutáneo causado por la tamotrigina ginede serminimirado con un queste may lento del fármaco. durante el ancio de la terapia, evitando o manejondo tas posibles toteracciones farmacológicas, como conel valproato, que eleva los níveles de lamotrigana, y satuendo cómo adentificar y manejar este grave rashcutáneo; esto incluye el ser capaz de distinguarlo de otros tipos de rash henigno (ver el apartado dedicadoa la lamotrigina en Psicoformacologia esencial de Stabl Guio del prescriptor). Finalmente, la lamntrigina pareceener una propiedad finica en au mecanismo de acción. Figuro 7-82). Se trato de se capacidad pora disminuir la liberación del neurotransmisor excitador giutamato. No està claro si esta acción es consecuencia del bloquen de la activación de los VSSCs (Figura 7-82) o si es uno acción sinápeica adicional. La reducción de la neurotransmisión excitadora giutamatérgica, especialmente ai esta esexcesiva en la depresión bipolar, puede ser una acción unica de la lorsotrigina y podria explicar por qué tiene un perfil climeo diferente como estabilizador del humor desde abajo en depresión bipolar.

Anticonvulsivos con eficacia incierta o dudosa en el trastorno bipolar

Oxcarbazepina/esicarbazepina

La oscarbazepina está estructurolmente relacionada con la carbamazepina, pero no es un metabolito de la carbamazepina. La oscarbazepina no es la foema activa del fármaço sino sin profármaco que inamediatamente es trassformado en su derivado 10 hidrox. También llamado derivado monoludroxí; más recientemente ha sido denominado Jicarbazepina. La forma activa de la licarbazepina es el enantrómero S, conocido como eslicarbazepina. De esta manera la oscarbazepina realmense actúa tras su conversión en esticarbazepina, actualmente disponible como anticonva sivante.

La oxcarbozepina es bien conocida como anticonvulsivante con un presento enecanismo de acción igual al de la carbamazepina, a suber, la unión a la conformación del canal abierto del VSSC en un lugar en el interior del propio canal denominado subunidad alfa (Figura 8-9). Sin embargo, la oxcarbazepina parece diferir en aigunos aspectos importantes de la carbamazepina, como su menor efecto sedante, la menor toxicidad

intentiene menos interacemaes con el CVP

que sea un agente mejos toterado y mas
lacil de dosfficar Peru por uno lado la excarbazegrat
mana ha demostrado eficiena como estabilizador der
lor nor No obstante dado so meca seano de acción
supuestamente similar y mejor perfil de toterabilidad,
la catarbazegrata ba sido utilizada "foera de ficha" por
muchos clínicos, especialmente en la fase manaca del
leastorno binora.

The Colombia

El toporamato es otro compuesto aprobado como anticonvulsivante y para la migraño, y reciencemente en combinación con bupropión para la pérdida de peso en obesidad. El topiramia o ha aido ensayado (ambién en trastorno bipoint, pero los resultados han sido ambiguos. (Tabla 7-3). Si parece estar asociado a la pérdido de pesto y a veces se administra como coadyuvante a otros. estabilizadores del homor que causan aumento de peso, pero esto puede causar una maceptable sedación en algonos pacientes. El topiramato también se estaprobando en diversos trastornos por obuso de sustancias. uscluyendo el abuso de estamulantes y el alcoholismo. Sin embargo, el topiramato no es claramente efectivo. como estabilizador del humor, ni por la evidencia basada en ensayos afeatorizados controlados (que no son consistentemente positivos) ni por la experiencia en la practica clinica.

Sabapentina y pregabalina.

Estos unticonvustivantes parecen tener poca o ranguna acción estabilizadora del humor, sunque son tratamientos eficaces para diversos cuadros dolorosos, desde el dolor neuropático a la fibromiaigia, y diversos tratornos de ansiedad: se exponen con más detane en los Capítulos 8 subre aguedad y 9 sobre dolor.

Bioqueadores de Lanal du calcio Mipero.

Hay varios tipos de canales de cucio, no solo los canales N o P/Q vinculados a la secreción de neurotransmisores, que son el blanco de los ligandos ca ô (explicados en el Capítulo 3, Figuras 3-23 y 3-24), sino los canales 1, localizados en el músculo aso vascular que son el blanco de diversos formaços ant hapertensivos y antiarritmicos comúnmente denomanados "bloquendores del canal de calcio". Los canales de "ipo 1, se ubican en neuronas donde so función aún está siendo discuinda, y hay cierta evidescia anecidotica que apunta a que los bloqueadores del canal de calcio, especialmente del lipo dihidropindina, podrían ser útiles para algunos pacientes coa trastorno bipolar.

na rai

Este agente tiene acciones anticonvulsivantes en los modelos preclínicos, pero fue desarrollado para ralentizar in progression de la escherous lateral am introfica (El A o entermedad de Law Gerling). En teoría, el ció ant se non intermedad de Law Gerling; En teoría, el ció ant se non intermedad de law Gerling; En teoría, el ció ant se non intermedad de accion similar al poste lado para la lamor aguis (Figura 7-82). La idea es que disminavendo la liberacción de glutamato en la ELA se podría prevenir la supriesta excitotoxicidad que causa la muerte de neuronas motoras en esta enfermedad. La excesiva actividad glutamatérgica piavile no solo ocurrir en la ELA sino que también es una destacada hipótesis de la desregulación de la neurotransmissión en el trastorno hipótor, aunque no nas causamamente las grave como para causar una pérdida neuronal extendida.

Les combinaciones son la corma para tratar el trascorrio bipolar

Dado el decepcionante numero de pacientes que alcanzamena respuesta satisfactorar en el traiterno hipotar con minorempia, los tratamientos combinados son más la sorma que la excepción en los pacientes bipotares. Aunque el tratamiento de primera llinea puede ser alguna de los agentes serotoninergicos/dopanidergicos, si este no logra controlar adecuadamente la mania, puede añadirse otro tratamiento para la mania, como el valgondo o el llito (Figura 7-83). Por nira parte, si los agentes serotoninergicos/dopaminergicos no logran controlar adecuadamente la depressión, puede añadirse lamotrig na o, de forma controvertida, un unhibidor de la recaptación de anonomina (Figura 7-83). El objetivo son

cuatro trafamientos, mea la cernisión más completa de los s gromas. Unta - desde a riba y estabilizar desde ar - ba (Egura 7-7) y trafar desde abiqo y estabilizar desde abiqo (Egura 7-8).

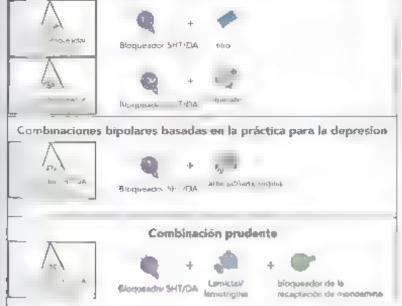
FUTUROS TRATAMIENTOS PARA TRASTORNOS DEL HUMOR

Destrometarfano Bupropión y Destrometerfano Quandina

Como ya se ha comentado, uno de fos avances másinteresantes en el tratamiento de la depresión unipolarresistente en sos ultimos años ha sigo la observación. de que infosiones de dosts subutestesicas de ketatoma o la administración intranasal de esketa mina pueder ejercer un efecto antidepresivo annediato y, a menudo, nueden reducir inmediatomente los pensamientos sulcidas. Dado que las efectos no soelen mantenerse más alla de unos pocos dats, los usvestigadores han buscado. agentes oraies similares a la ketamina que puedan tenerun micio rápido, eficacia montenida, mayor facilidad de administración y mejor tolerabilidad en pacientes con enfermedades resistentes al tratamiento. Se está desarrollando varias de estas podbilidades, a saber varias antagonastas de NMDA con propiedades farmacológicas adicionales. Un agente combina el antagonista del NMDA destrometoríano con el inhibitor del CYP450 2D6 y IRND bapropión (también conocido como AXS-05), y

Combinaciones para el trastorno bipofar

Con binaciones bipolares para la manía basadas en la evidencia

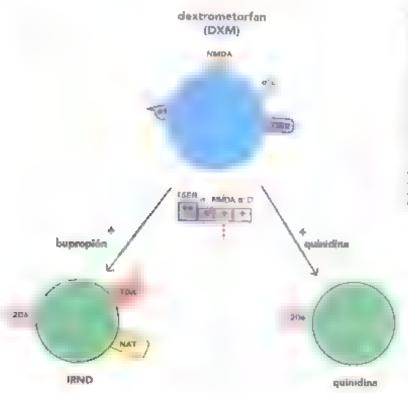


are Combinationes para rash undicalpolar in thay a cities in the color edini an referencial con do lo maximativities with for it into the conlendin para la manicio in higenprince of the market time to the se oh a not top omisso at title of valproato. Les combinaciones que nnier i in hien este trades en envayos gir a vis en yor (ree er argyrig nvide la umaca un la principa para la depres on in luyen un antigenista de 50 ាន ការក្នុងក្នុងក្រោយរូបខាង កែកាន់ដែលការ American survivors informação se entra recognization stemple to the hydroxidation at the antagonista de ne otonina dopantina. рага и фертемов Біробії

et also contraura el dextrometoríano con el ministror del CYP-150 2D6 Figura 7-84). Exta oltiona combinación ya ha sido aprobada para tratar la cua y el llanto palologicos y el afecto pseudobulbar. Una version mas to all otherwise the section de dexisometoriano y alterado la dosta de quinti na Figura 7-85). La deuteración prolunga la vida media de un compuesto y permite la patente para el desarrollo comercial (la deuteración de ja tetrabennama se comento anteriormente en el Capitulo 5, en la sección sobre el Iratamiento de la discinessa tardia y se illustra en la Figura 5-. (B) Aunque està claro que el destiminetoriano tiene. one afinidad elliticamente relevante al receptor NMDA ntras propiedades de unión están (seups definidas, uncluyendo la unión ai receptor or la inhibición de is-TSRR y la unión débu a propiotde (Figura 7-84). En Cuanto a todos los antagonistas del receptor NMDA estudiados para la depresión resistense a, tratamiento, po está claro que subtipos de receptores NMDA son activados por el dexammetoríano, cuases son los mas emportantes, y qué supone el papel de la unión de cr. p. propiotdes en la acción antidepresiva cápida

E. dextrometorfano se metaboliza rápidamente por CYP450 2D6, lo que dificulta la obtención de nivetes songuineus terapéuticos tras la administración oral sin la

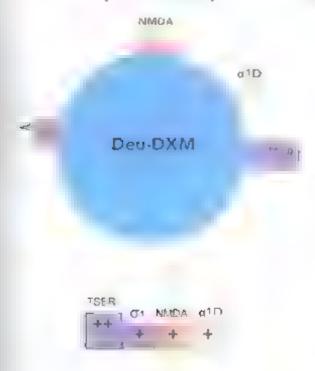
adaz, restración concomitante de un inhibidor del CVP-150 *D6. Cada producto combinado añode un inhibidor de 2D6 (Figura 7-84). La quinidina es un inhibidor de la 2D6. a dosis por debajo de sus acciones cardiovasculares, y elbupropion no sólo es un aRND (Figuras 7, 34 y 7, 35) tuto. también un inhibidor de 2-16. En el caso del biipropión como se ha comentado auteriormente e ilustrado en tas: Figuras 7-34 y 7-35, además de la inhibición de 2D6, existe el mecanomo a molegresivo asociado a las monoaminas de los IRNDs (Figura 7-84) con el potencial de sinergia con el mecanismo antagonista del NMDA del dextrumetorfano. Ambos productos combinados se están probando para la depresión resistente al tratamiento, con resultados miciales prometedores, especialmente el dextrametoríanobopropion, para el que la FDA de RF JU, ha concedido el estatus de terapio umovadora para el trastorno depresivo. mayor y la designación de via rápida para la depresión resistente al tratamiento. Ambos pri ductos combinados se están probando para la agitación en la enfermedad le a themps to car o sultados pries prometedores, especialmente el dextrometorfanobuproprim, que recibió la designación de via rápida por parte de la FDA. El tratamiento con dextrometorfano bupropión de la agitación en la demencia se discute más a fondo en el Capítulo 12 subre la demencia.



- Onstromptorfore httpropión y destrometorlano qualdina E diver onesti face es in debit all agrigit to be recentor de-N 1900 Partia Note A or mayor afroida: - 6 Tanspestador de letoropina 1568 y os let eptores · Бе то a rolling провинцены ресet CYPA at the translate although a conse us on de a rete, te apenhons en sangre sin ia administrar peconcorr unte de la mibidor de la Villaco de la la la la conferencia de la conferencia della conferencia de la conferencia de la conferencia de la conferencia della conferencia de la conferencia de la conferencia de la conferencia della conferenci Te delicination se esta espadiade econolisma réc con el int in-ir de a recapta on de novad enalism dopamina IRNDI Que no no minute y CYPoSC Today er and on the one solubidor det CYP4ol) 206 geinidina

D∈ rrometorfano deuterado (Deu-DXM)

 in + • Destrometoriano doutez-do Hay formulación deplacada do destruenetoriano en combinación con egalectima en electrically. La destrucción profesiga la vela media del previouero fo que a se vez afacta a la dosta heca.



Destrometadona

La metadona es una mezda racémica de dexico y gypenetadong y se administra por via ura) como agunista propiosde para el tratamiento asistido con medicamentos del trastorno por consumo de opiaceos. La actividad propiotde reside principalmente en el Jevo enantiómero, y el dextro enantiómero tiene an antagonismo de NMDA relativamente más potente, sinuna actividad agonista p-optoide tan potente. El dextroemmissimero (Figura 7-86) está en desarrono clínico. como tratamiento de aticio rápido de la depresión mayor, con unos rest, tados clínicos prometedores. Aliguni que en el caso de los antagonistas de NMDA parala depresión resistente al tratamiento (es decir, ketamino eskelamina y dextrometorfano), la importancia relativa. del entagonismo de NMDA, los receptores específicos de ists consecuté ic as poste cores de amagonismo de NMDA se están aclarando ahora, incluyendo las posibles diferencias entre los distintos antagonisms del NMDA. Además, las propiedades de cada uno de estos agentes, incluida la dextrumetadona, están menos

definidas, como la unión al receptor et inhibición del TSER y una débil unión al propioide (Figura 7-86). (Figura 7-86). (Figura 7-86). (Figura 7-86). (Figura 7-86). Es posible que estos agentes no actuen simplemente como antogonistas del NAIDA, sino que se produzca algun grado de actividad agonista propinide que pueda guiar a los dimeros de los receptores NAIDA y plaprovechando sus acciones opuestas, para crear util mayor efecto NAIDA en presencia de la estimulación plane en ausencia de ella. Esto es un caso de estudio con mucho camino por delante, intentando actarar el aneconassino de la respuesta antidepresiva rápida asociada al antagonismo del NAIDA y cuál es la cartera óptima de acciones de los receptoros,

Psicoterapia asistida por alucinogenos

La psicoterapia ha competido tradicionalmente con la psicofarmacologia. Más recientemente, la psicoferagia y la psicofarmacologia tran llegado a considerarse complementarias y la mayoría de los buenos prescriptores de salud menta, practican tambien la psicoterapia. Desde hace tiempo se reconoce

Dextrometadona

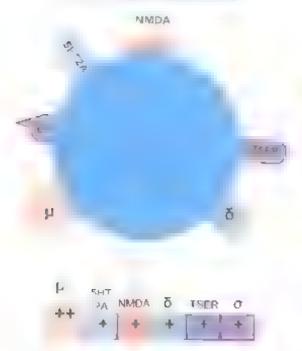
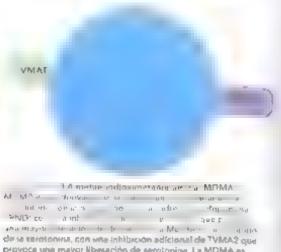


Figure 7 U6 Dextromatadone. La metadone conste de dos enantiómeros, destas y levo. El enantiómero levo es un potente agonista del receptor p-opioide, mientras que el enemiómeno dealers the employees as or longities as a regardes y simble with es antagonista del Al-matil-D-espattato (NMDA). El enantiómero destro de la metadona, la destrometadona, está en desargolio. clínico como tratamiento de inicio rápido para el trastomo. depresivo mayor.

que el uso de la parcotorapta y la medicación puede. ser sinérgico para muchos pacientes en términos de eficacia terapéutica y resultados favorables a largo plazo, las vez por comparter asgunos vinculos neurobiológicos comunes, ya que ambos pueden cambiar los circuitos cerebrales. Le investigación preclimes documents cada vet más la psicoterapia como una forma de aprendizaje que puede inducir. cambios epigenéticos en los circuitos cerebrales, lo que puede mejorar la eficacia dei procesamiento de la oformac in en as nes onas que l'action na para mejorar los sintumas de los teastornos estauchricos, al gual que los fármacos. Una reciente explotación caintes de la combinación de la psicoterapia con la psicofarmacología es una resurrección del aso de

MDMA 3.4-metilenodioximetanfetamina



provoce une mayor liberación de serotonina. La MDNA esinteresente para oi TEPT. La ansiedad y la depresión resistante al MATAROUGHIA-

aluctrogenos para inducir un estado de disociación en el que el paciente puede ser más suscept bie de recibir una aportación psicoterapéntica. Una idea es la de proporcionar una mayor comprensión y claridad de los recoerdos supremidos subyacentes. Otra ideaes a la reexpe in entación de recuerdos guarda por la pricoterapia, funto con técnicas para interferir cor at reconse mancior de 18 ecuardos tracina y a para "otvidarlos" Los estudios con animales muestran que los recuerdos inicialmente se consolidan en archivos de memoria relativamente permanentes, pero se vuelven lábiles cuando se reactivan, y si no se reconsolidan después de tener o mod ficar ese recuerdo, en teoría se puede borrar. Ese es el objetivo de aigunos tipos de psicoterapias asistidas. por alucinogenos, evitar la reconsolidación de los recuerdos trapináticos dolorosos. Se han probado numerosos agentes en este paradigma de osicoterapio asistida por disociación, desde la ketamina a los alucinògenna MDMA y psilocibina, que se describen a cont nunción

3.4 metilenodioximetanletamina (MDMA

La 3,4-metilenodioxenetanfetamana (MDMA) (Figura 7-87) es un derivado de la anfetamina que transforma. a la propia anfetamina de tal modo que pasa de serpredominantemente un ashibidor de la colaptación de noradrenalina dopazzana con unhibición del

psilocibina 4 fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina



Fig. 4 Prilocibina. E aucinoneso pulocibina es predeminantemente un agenista SHT con armones en algunos receptores. Adu - de serotonina. Se convierte rápidamente por disvlosforilación en su metabolito activo la polocina, La psilocibina se está Utilodiando en la dispresión, la amiedad y el TEPT

Umispertador vescolar de monoaminas 2 (TVMA2) que procesaria mayor aberación de onparama (véase el Capítulo II y las Figoras II 30 a 11-32), en en inhibidor de la recapiación de serotonina con il inhibitutón del TVMA2 que provoca también una mayor liberación de serotonina. La serotonina liberada

tiene capacitose para actamien tudos inverse entores de serotomos, pero parece tener una acción profunda en la estimulación del receptor SHT₂₄ a diferencia de otros alochogenes.

La razón por la que MDMA puede ser util en psicoterapia es que puede productr sentumientos de

aumento de energia, placer y calor emocamal, y puede promover la confianza y la cercanta, pero provocar distorsiones y alucinaciones de percepción sensorial y temporal. La MDMA, (ambién conocida como "Ex asis o "Molly" (argot paca Molecular), fue en su dia popular. en los clubes nocturnos y en los "raves" (fiestas de tradeque duran toda la noche). Su acción agonista en los receptores SHT,, puede ser responsable del auraento de la temperatura corporal que puede productise después de tomar MDMA, pruduciendo daños en los órganos e incluso la muerte, especialmente cuando se bada toda la noche y cuando hay deshidratacido. La MDMA obtenius en la calle suele estar contaminado con "sales de baño". (cathuonas sintéticus), metanfeta nuns, dextrometoriano, ketamina y/o cocaina, y a menuao se toma junto canmuribuana y alcohol. La MOMA pura es obviamente lo que se estudia en la paicoterapia assalida con alucinógenos. La MDMA está en proebas pura el TEPT, la ansiedad y la angustra existencial en pacientes terminales. ansiedad socia, en el autismo, depresión refractaria a. tratamiento, el abuso de sustancias, y mas,

Psilocibina

Pedecibina (4 fosforiloxi N,N-dimetiliriptamina) (Figura 7-88), tatobién conocida como alucinógeno en los "hongos magicos", tiene una estructora similar a la del LSD (dietilamida del ácido disérgico) y ha sido utilizada y abusada por su capacidad de provocar "viajes" alucinógenos, psicodéficos y enfóricos. La psilocibina se convierte rápidamente en su metabolito activo psilocina (N,N-dimetiliriptamina o DMT) por desfosforifación Ambos agentes se unen a varios subtipos de receptores de serotomina (5HT _A 5HT_{2A} 5HT), y otros), pero las acciones alucinógenas de ambos agentes estás más relacionadas con las acciones agentes sobre los

receptores SHT₁₀. (Figura 7-88), ya que los an ugonistas de 51°T₁₀ (pero 30 los antigonistas selectivos de diparação D.) revierten las efectos de la psilocibina en humanos. La psicosas mediada por alucinógenos se expuso en el Capíticio 4 como una de las trea principales teorías de la psicosas y se ilustra en la Figura 4.52B. La psilocibina ka sido designada como terapia introvadora por la FDA de 8E UL, para el trotamiento de la depresión La psilocibina también está siendo ampliamente umestigada para la assiedad y la angustía existencial en pacientes enfermis serromales, el abuso de sustancias, el TEPT y otras condiciones.

RESUMEN

En este extenso Capitulo, hemos resumido lusmecanismos farinacológicos de los numerosos agentes atilizados para tra az la depresión maso. unipolar, especialmente los que actúan sobre los sistemas monoaminérgicos. Más recientemente se han introducido agentes que actuan fuera der sixtema mondammérgico, concretamente en la neuroteansmisión de glutamato y GARA. También se aborda la combinación de fármaces para el tratamiento de la depressón ampolar. No sólo se presenta el tratamiento de la depresión unipolar sino que se compara y confrasta con el tratamiento del trastorno bipolar, desde la mansa hasta la depressón bipolar y la depresión con características mixtas. En este bloque ae tratan los agentes especificos para estas condiciones, que son en su mayorta diferentes de los de la depresión unipolar Muchos de estos mísmos agentes se utilizanen el tratumiento de la psicosis y ese uso se expone en el Capitulo 5. También se introduce una breve si ropsis de los fatoros tratamientos de los trastornos del humos.

8

Dimensiones sintomáticas en los traitorais de ensistad 359

«Conudo se considera la ansiedad un trastomo de

45.4

to the south loss income de o ter, un mayor y

r as ellos de una eta 1 366

iento le sintonias de dife entes traste nos

o dad 362 La amigdala y la nei

La amigdale y la neurobiología del miedo 364
Los circultos cortico-estriatales talàmico-corticoles
(CETC) y la neurobiología de la preocupación 365
Las benzodiacepinas como fármacos para la anueciad 366

Ligandos Alfa-2-Delta como ansiolíticos 366

Serotopine y ansierled 368

Hiperactividad noradrenérgica en la ansiedad 370 Condicionamiento de miedo frente a extinción del miedo 370

Nuevas estrateglas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad 374

Tratamientos para los aubtipos de trastomos de ansiedad 377

Trastorno de Ansiedad Generalizada 377 Trastorno de pánico 377

Trastorno de ansiedad social 377

Transformo de ensiedad socialismantos (TE

Trastorno de estrés postraumatico (TEPT) 377 Rosumen 378

Este capitulo proporcionará una breve visión de conjunto de los trasformos de ansiedad y sus trajaquentos. Se incluyen descripciones de cómo los diferentes subtipos de los trasformos de ansiedad se superponen entre si y con el trasformo depresivo mayor. Los descripciones clínicas y los criterios formales para diagnosticar los subtipos de trasformos de ansiedad solo se mencionan superficialmente. El jector deberá consultar las fuentes estándar de referencia para este material. La explicación aqui presentada enfatizara cómo el lescultrimiento del funcionamiento de varios circultos cerebrales y neurotransmisones respecialmente aquellos centrados en la artigidaja- afecta a miestra comprensión de los afintomios del miedo, de la preocupación y de los memorias traumáticas.

El objetivo de este capítulo es dar a conocer al jector. tdess de los aspectos clinions y biológicos de los trastorpos de ansiedad para adarar los mecanismos de acción de 106 diversos tratamientos para estos trastornos. Algunos de estos tratamientos se explican extensamente en otros capitulos. Para detalles de los mecanismos de los agentes antiolíticos usados también para el tratamiento de la depresión unipolar (inhibidores de la recaptación de noncomina), se remite al lector al Capitato 2 sobre trastornos del humor y sus textamuentos, para los agentes que Iratan la ansiedad y los trastornos trasamáticos Esados tempién para doios crónico (como ciertos anticonvulsivantes inhibidores del canaliónico), se remite al fector al Capítalo 9. Aunque todos los trastornos propulatricos pueden obtener beneficios de la psicoterapia. has laustomos de ansiedad/traumáticos pueden hacerlo.

de manera especialmente eficaz. En muchos casos, la psicoterapia paro los trastornos de ansiedad puede ser incluin más eficaz que el tratamiento farmocológico o puede potenciar la eficacia de los ansioláticos. Las suevas psicoterapias destinadas a prevente o revertor el condicionamiento y la recomondación del miedo se mencionan brevemente aqua, pero para más detalles sobre la psicoterapia para la ansiedad, se remite al lector a los textos de psiquiatera general y psicología clarica así como a los tibros le latitur que abarca y anti y activica macon igua como la psicoterapia (véase la lista de referencias). La discusión de la ansiedad y sus trastornos en este Capítulo hace hincapié en la neurobiología de la ansiedad y el mecanismo de acción de los fármacos para la ansiedad.

El sector deberá consultar guías farmacológicas estándor (tales como Psicoformacológica esencial de Stahl: Gido del prescriptor) para datos concretos sobre dosas, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y otros aspectos relevantes para la prescripción de estos farmacos en la práctica clinica.

DIMENSIONES SINTOMATICAS EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

¿Cuándo se considera la ansiedad un trastorno de ansiedad?

La ansiedad es una emoción normal en execustancias de amenaza y se considera que forma porte de la reacción

Amque de supervivencia de "lucha o huida". Amque

11 11 11 11

ous está alacando, hay muches e remissancos en las que la presencia de amaedad constituye una major adapuación y un trastorno proguntrico. La idea de la ansiedad como un trastorno psigurátrico está evolucionando. rapidamente. Se caracteriza por el concepto de sintomas. nocleares de miedo y preocupición excesivos (los sintoinas en el centro de los trascornos de ja apxiedad de la Figura 8-1) en comparación con la depresión mayor, la cual se caracteriza por sintemas nucleares de humordeprantido o pérdida de interés (síntomas en el centro del trastorno depresivo mayor (TDM) en la Figura #-1). A gunos trastornos relacionados con los sintomas de ansiedad, como el trastorno obsesivo compulsivo. (fOC) ya no se clasifican como trastorios de ansiedad. en aigunos manuales de diagnóstico, y agoi el TOC setrata en el Capítulo 13 sobre trastornos impulsivas y compulsavos. Otros trastornos asociados a los sentonias de ansiedad, cumo el trastorgo de estres postraumático. (TEPT) ya no se clasifican como trastornos de anatedad. es algunos manuales de diagnôstico, pero se comentan en este capitalo.

Los trastornos de ansiedad Tenen un consideranie solapamiento sintomático con la depresión mayor (véase extos sintomas alrededor de las características nucleares. mostradas en la Figura 8-1), particularmente con ass alteraciones del sueño, los problemas de concentración. la fatiga, y sintomas psicomotores/de estritoción. Cada. trastorno de ansiedad Liene además una gran cantidad de síntumas que se solapan con utros trastornos de ansiedad. (de la Figura 8-2 a la 8-5; y Figura 10-30). Los trastornos de ansiedad conflevan además una gran comorbilidad, no solu con la depresión mayor sino también entre ellos, ya que muchos pacientes tienen con el tiempo un segundoo incluso un tercer trastorno de ansiedad concomitante (Figura 8-2 a 8-5). Finalmente, los trasturnos de anatedad. son con frecuencia comórbidos de otras muchas. patologias como el abiaso de sustancias, el trastorno

de déhe i de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno luporin, trastornos del dotor Trastornos del sueño, y mas

¿Que es, por tanto, un rastoroo de ansiedao? Todos. estos (matornos pazecen montener las caracteristicas) macleares de aiguna forma de anatedad o miedo unidaa alguna forma de preocupación, pero con el bempo su lustoria natura 106 transforma de uno en otro, evolucionanhacia oza expresión sindrómica completa de los santorias. de los trastomos de ansiedad (Figura 8-1) y despues, descrenden a niveles subsindrómicos solo para resparecer. otra vez como el trastorno de ansasad original, un trastomo de ansiedad diferente (Figura 8-2 a 8-5) o una depresión mayor (Figura 8-1). Si rados los trastornos. de ansiedad comparten aintomas nucleares de miedo y preocupación (Pigura 8-1 y 8-6) y, como se explica más tarde en este capítido, todos se tra an basicamente con los mismos fármacos, incluvendo muchos de los fármacos. que tratan la depressón mayor, las preguntas que sorgenson: ¿Cuál es la diferencia entre un trastorno de ansiedad y otro? ¿Cuál es la diferencia entre la depresión mayor y los trastornos de ansiedad? ¿Todos estos conceptos realmente diferencian trasformos o son sumplemente diferentes aspectos de la misma enfermedad?

Sulapamiento de los sintumas de depresión mayor y de los trastornos de anxiodad

Aunque los atotomas nucleares de la depresión mayor har nor deprimite per (la, de interes de los santomas nucleares de los trastornos de ansiedad (ausiedad/miedo y preocupación), existe un gran solapamiento de los otros sintomas considerados diagnósticos de un episodio depresivo mayor y de distritos trastornos de ansiedad (Figura #-1). Estos aíntomas solapados incluyen problemas de sueño, concentración, y fatiga además de sintomas psicomotores/de excitación (Figura 8-1). Es por tanto tacil de ver cómo la ganancia o la pérdida de lan solo emos pocos síntomas adicionales puede transformar un episodio depresivo mayor en un trastorno de apsiedad

Solapamiento del TDM y fos trastomos de ansiedad



trastorn, depression diagon

transcense de acquided

Firm 18-1 Sorapamento del trasforno deprovo mayor y est astornos de arrandad Autorno el arribonas no ligaren fri los transinos de arrandam arrandam arrandam y en upor un se dare em un tello un arrandam en poles en fos el militar y la nori decimido estate un con decrable se apamento lon el está de los la lacia avenar a la lacia de los la suprimos de arrandam de como el parte de CNI de al esta de los la suprimos de arrandam en el parte de CNI de al esta de la compania de CNI de al esta de la compania del compania de la compania de la compania del compania de la compania del compania de la compania del compania de la compania del compania



av a f. 2. Trastorno de sosiedav generalização (fAC). Aque en

	31		
1		ıl	
		11	
11	1111	P 11	
	11-11	119	- N - N
	11 -51 2	ikan	Z 11911
ır	P	44.6	11,11
de		111	
1111-	- 16 to 16	India.	150 12
a	THE SHIPPING	sentar en	OLUB
	11 1 1/11	10,034	

100 FOR at acquies ensure. earlman Kinak

a - g - 1 panko nesperados

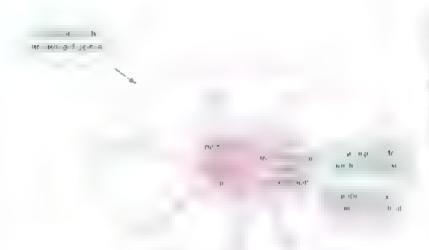
action equipment

" Trastorno de pun Aqui numa n post simple distribution of the con-De la caste de place de la partie de la p ansector, no in partor allow inher o. medinastis piritina a minito
 b. n. comara a pigos actis
 b. n. comara a pigos actis ger in elemos i invitare el objeta a otros cambios condus pases assondes a si preccupación por for attiques du pánico

(agura 8-1) o un trastoriso de ansiedad en otro-(Pigoras 8-2 ± 8-5)

Desde un punto de vista terapéutico, el diagnóstico específico dentro de este espectro de trastornos puede ser poco relevante "Figuras 8-1 a la 8-5). Es decir, ios-Imtamientos psicofarmacológicos pueden no ser muy diferentes para un paciente que actualmente tiene un episodio depresivo mayor más sintomas de ansiedad. fpero oo un trastorno de ansiedad) respecto a un paciente que actualmente tiene un episodio depresivo mayor. unis un trastorno de ansiedad comorbido con todos. ros criterios de sintomas de anuedad. Aunque puede en da hacer diagnósticos específicos para seguir a los

pacientes en el tiempo y para documentar la evolución de los aintomas, el énfasis desde un punto de vista psicoformacológico para los pacientes our cualquiera de estos trastornos se centra cada vez más en disponer de una estrategia terapeutica basada en los sintomas, ya que el cerebro no está organizado según el DSM aixo según e ce i i si con una perdigue un apogra, la de tuna arlist lecit that mile dos especificis puede lise adaptados a un paciente concreio deconstruyendo cualquier trastorno que el paciente tenga en una lista de los sintonias específicos que el paciente está experimentando (ver Figuras de la 8-2 a la 8-5) y después uniendo estos sigtomas a hipoteticos circuitos cerebrales disfuncionales



h	11 10 10	
	10 10	
d		
4 1/4 (**	-11	
- 11		
4 11		21
0.0	11.4. 1	
que de	7000 Mg	
11.41	p - mai	
9561	none advis	
	4 n 4n 4 4n 4	d in the first of



Trastourier du estres toy according to the co h auf arat er brige. HOFTFOR F I I'M THE THE sintuma inunterare do austrada). restrict an incidence of travel and a e to precious a sempendida asi arno e paratra non par cer e los otros intomas del TEPT, ales if it is profer to the excitor for y suspected for the last set within the last or one de are majore reserbi se concerts emain a En a actuaridad. el TEPI se categoriza como trastorno atociado el estrés más que comotrastorno de ansiedad, y se considera trastorno de hiperesotación.

regulados por neurotransmisores específicos con objeto de selos non racionamente y con o mai hatametatos psicofarmacológicos para eliminar todos los sintomas y flevar al paciente a la remisión. Esto se trató ampliamente en el Capitaco ó aobre na trastorina del humor y se flustra en los Figuras 6-42 a 6-44.

Solopamiento de untomas de diferentes trastomos de a suedac

Aunque hay distintos criterios diagnósticos para los diferentes trastornos de ansiedad (de la Fig. 7a B-2 a la B-5), entán en cambio continuo, y muchos ni siquiera consideran el trastorno obsesvo-compusavo como trastorno de ansiedad (el TOC se trata en el Capitolo 13 sobre impulsividad). Todos ellos tienen síntomas de ansiedad, miedo que se solapan con proocupación (Figura 8-6)

Se ha conseguido un progreso considerable al entender el circuito que hay en la base de los sintomas nucleares de la assiedad priedo basado en una expressor de la invessigución neurobiológica de la atrugidala (Figuras #-7 n × -). A ro lasgo del resto de este capit do se describen las relaciones entre la amugidala, los circuitos del miedo, y los tratamientos para los sintomas de ansiedad y miedo dentro del espectro de los tratamos de ansiedad.

La preocupación es el segundo sinturos nuclear compartido en el espectro de los trastornos de ansædad (Figura 8-7). Este síntoma está hipotéticamente relacionado con el funcionamiento de los circuitos córbeo-estriatales talámico-corticales (CFTC). Las relaciones en el el estre el la preocupación, y los tratamientos pero el santoma de la preocupación dentro del espectro de los trastornos



descemponeses un los dos sectores principales de reseda y prescupación Estos sintomás estan presentes en focios los insucarios de americad, assique la pre los desentadores plados sel distrito do un travigino a otro.



Asociación de sintomas de ansiedad con regiones cerebrales y circuitos que los regulan



Figure II- I Uniendo sintomas de ansiedad con circustos. La anciedad y hima que la compensa de la compensa del compensa de la compensa de la compensa del compensa de la compensa del compensa de la compensa de la compensa del compensa de la compensa del compensa del compensa de la compensa de la compensa del compensa del compensa de la compensa de la compensa de la compensa del compensa de la compensa del co

de anstedad se explican también en este capítulo (ver lambién Figuras 8-15 a 8-20). Veremos que lo que diferencia un trastorno de anstedad de otro puede no ter sa los angación anatomica o los neurotransmisores que regulan el muedo y la preocupación (Figura 8-6 y Figura 8-7) sino más bien la naturaleza específica del mai funcionamiento de estos mismos curcuttos en diversos trastornos de anatedad. Es decir en el TAG, el más funcionamiento de los circuitos de preocupación

en la amigdala y CETC podeía ser hipotéticomente persistente, y siu remisión, pero no grave (Figura 8-2), mientras el mal funcionamiento puede ser teóricamente interiu tente pero catastrófico de una forma inesperada en el trastorno de pánico (Figura 8-3) o de forma esperada en ansiedad social (Figura 8-4). El mal funcionamiento de los circuitos puede ser de origen traumático y condicionado en trastorno de estrês posmamiento (TEPT: Figura 8-5).

LA AMIGDALA Y LA NEUROBIOLOGIA DEL MIEDO

La umigdata un centro cerebral con forma de almendra focalizado cerca del ripocampo, tiene importantes conexiones matómicas que le permiten miegrar miorinación sensitiva y cugnitiva y después determinar si habitá una respuesta de miedo. Especificamente, el afecto o sent miento de miedo puede ser regulado a traves de las conexiones reciprocas que la amigdala

regular enviciones, a suber el córtez orbitobrontal y el córtez cingulado anterior (Figura 8-8). No obstante, el miedo no es solo un sentimiento. La respuesta de nuedo priede incluir también respuestas motorias. Dependiendo de las circunstaziosas y del temperamiento del individuo, esas respuestas motorias pueden ser de fucha, de buida o de paralizarse en el lugar. Las respuestas motorias del nuedo están regulados en parte por conexiones entre la apugdala y la sustancia gris periacueductal (SGPA) del tallo cerebral (Figura 8-9).

Hay también reacciones endocrinas que acompuñan al miedo, en parte debido a conexiones entire la amígdala y et hipotálomo, provocando cambios en el eje hipotálámico-pituitaria-adrenal (HPA) y por tanto en los niveles de cortisol. Un aumento rapido del cortisol puede aumentar la supervivencia cuando la persona se encuentra onte una gmenaza real pero de corta duración. No obstante, una activación circaica y persostence de este appecto de la respuesta del miedoquede fevar al acremento de la comorbilidad medica, inque incluye (asas incrementadas de entermedad arterial) coronaria, diahetes typo 2 e infarto cerebral (Figura-8/10), y potencialmente también atrofia hipocompa (Capaulo 6, Figura 6-30). La respiración también puede cambior durante una respuesta de miedo, regulada en parte mediante la conexión entre la amigdala y el núcteo parabraquest del tallo cerebral (Figura 8-11). Una respuesta adaptativa al miedo es acelerar la frecuenciarespiratorea en el curso de una reacción de locha/horda. para aumentar la supervivencia, en exceso, no obstante. esto puede llevar a sintomas indescables de respiración enfrecoriada, exacerbación del asma, o a una falsa sensación de asfixia (Figura 8-11) -todos 103 cuales son comunes durante la ansiedad y especialmente durante alaques de ansiedad como ros ataques de pánico.

El sistema nervioso au onomo está en consunancia con el miedo y es capaz de provocar respuestas stales como incrementar el pulso y la tensión singuinea para las reacciones de lucha/huida y la supervivencia durante amenazas reales del sistema cardiovascular fistas respuestas autonómicas y cardiovasculares están mediadas por conexiones entre la amigdala y el focus coeruleus, donde se obican los cuerpos celulares noradrenergicos (Figura 9-12, las neuronas noradrenergicos se explican en el Capitulo 6 y las

Afecto del miedo

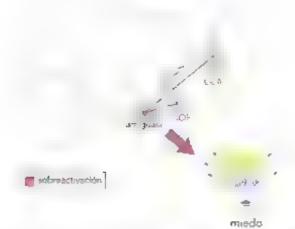


Figure 0-8 Afecto del miedo. Los sentimientos del miedo estan regulador: por conexiones en procas entre la amigdata y el con el angulado anterior (CCA) y la amigdata y el contino or mofr anos. "COF). Especificamente, es posible que tá hupero: "socion de estos circanos produzca los sertimientos de miedo."

Evitación



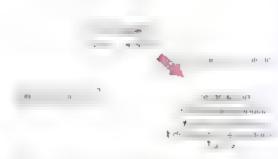
Firms Responstar motors del miedo des sentimientos de non para un en es ire nels mentante motara transitario notos es estados que en para alimenta regulada por conceidos reciprocas ecere a amigidar y a ustancia qui peria deducidal (SGPA). La evitación en este senedo en una respuesta motora y puede ser análoga a parallitarse bajo una emenaza. Otos respuestas tráticas en en rial los escapaiste hom para sobrigario a los entenazas de ento no



u è 10 Producciót andocrina del medo. La respuesta de numbro e su como la constante de parte de corteso, que ocurre por la activación por la amigdata del eja hapotatámico-pinatario-adrenal (HPA), que o pre o pre o nguala de PPA y moscación de correso parteles tener implicaciones significativas en la salval, tatas como riesgo incrementado de daño artenal cortenalo, diabetus tipo ≥ y apoplesa.

neuronas y vias noradrenérgicas se dustran en la Figura 6-12 a 6-16). Cuando las respuestas autonómicas son repetitivas, cuando son provocadas de forma mapropiada o crónica como parte de un trastomo de atisiedad, puede incremento ocusiona, mente el riesgo de arterioscleriosis, isquenas cardiaca, hipertensión, infarto de miocardio, e incluso muerte subita (Figura 8-12). Estar "muerto de mirdo" piede no siempre ser una exageración o una forma de habitar. . Finalmente, la abstedad puede ser provocada internamente por recuerdos miumáticos almacenados en el hipocampio y activados por conexión con la amigdata (Figura 8-13), especialmente en circunstancias como el TEFI

El procesamiento de la respuesta del miedo es regulado por las nuoverosas conexiones neuronases que fluyen dentro y fuera de la amigdala. Cada conexión utiliza neurotrazismisores específicos que actúan en receptores específicos (Figura 8-14). Lo que se sabe de estas conexiones es que no solo intervienen varios neurotransmisores en la producción de sintomas, de ansiedad en el nivel de la amigdala, sino que na nerosos fármacos ansiedados tienen acciones en estos sistemas de neurotransmisores específicos para a transcritos xueva use de artistata y de sucejo. Fig. 13 8-14). Los reguladores neurobiológicos conocidos de son gdasa incluyen tos neurotransmisores



Enjore III 11 Producción corplinacia. Durante una respuesta de exiodo pueden octorir cambios en la respiración; estos cambios el sin regulados por la activación del nucleo parabraquial 12/0 ya como a della Una activación inapropiada el manara del 19 se del Beser de sofo a incrementos en el militar activación in octorir del activación del activación

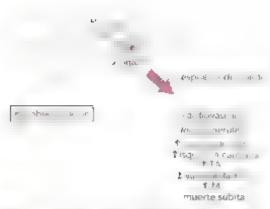
GABA, serotor na y nocadrenal na, y los canales de calcio regulados por voltaje. No serpiende pues, que los ansiolíticos conocidos aciden sobre estos ententos neurotransmasores para mediar sus acciones terapéuticas

CIRCUITOS CÓRTICO-ESTRIADO-TALAMICO CORTICALES (CETC) Y LA NEUROBIOLOGÍA DE LA PREOCUPACIÓN

El segundo sintoma mudear de los trastornos de ansiedod, preocupación, implica a tiro circuito único (Figura 8-15). La preocupación, que puede incluir tristeza ansinsa, expectativas aprensivas, pensamiento catastrófico, y obsestones, está relacionado con los circuitos de feedback córtico-estria aues talárnico-corticales en el cortex prefrontal (Figuras 8-15 y 8-16). Algunos expertos creen que hay ciscuitos de feedback CETC similares que reguan los síntomas asociados a cavilaciones, obsesiones y delirios, todos síntomas correspondientes a pensamientos eccurrentes. Varios neurolicates misores y reguladores modulan estos circuitos, incluyendo seroionino, GASA, doparnina, noradrenalina, glutamato y canales iómicos.

Producción autonómica del miedo

El hipocampo: un distribuidor interno del miedo



Erguns 8-13. Respuesta autonómico de miedo, Las respuestos autor e su an elementa de la medio. Tales respuestas pueden sen aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión atterial (PA), que son reguladas por consciones recipiocas entre la amigidate y el focus coercidea. «Cina an increso a autor pasa i de instendidad por coercidea. «Cina an increso a autor pasa i de instendidad de la FC infarto de hitocardía. Nel y a, incluso, invento sóbras.

dependientes de voltaje (Figura 8-15). Algunos de estos neurotransimisores tienen funciones regulacións, sola adais con los neurotrans — sores y regulaciónes que modina — la amagdala (Figura 8-14).

LAS BENZODIACEPINAS COMO FARMACOS PARA LA ANSIEDAD

En la Figura 8-18 se ameritra una visión simplificada de cómo las benzodiacepinas podrían modular la producción excesiva de la amigdala dovante las respuestas de macdo en excesiva de la amigdala (mostrada en las Figuras 8-8 a 8-12 y en la Figura 8-17A) se reduce teóricamente con las benzodiacepinas. Estos agentes sumentan la unhibición física del ácido GABA (y aminobutírico) mediante la modulación alostérica positiva de los receptures GARA, postsinápticos (véase el Capítalo 6 para la explicación de la modulación alostérica positiva de las benzodiacepinas en los receptores GABA, y las Figuras 6-20 a 6-23). Las accordes anestente en los receptores GABA, localizados en la amigdalo, donde tos benzodiacepinas atemacian la



Engara E-13. Hipocampo y mesperimentación, Le ansiedad puede desencadenanse no soto por un estimula externo sino atente se a militar a les antes antes atentes a les antes atentes a les antes atentes a les atentes a

producción asociada al anedo, reduciendo así el sintoma del miedo (Figura 8-17B). Las benzodiacepinas que interactivan con los subtipos de receptores GABA, se asializan en el Capitulo 6 y se Bustian en das 1 garas 6-19 a 6-23 (Las benzod, aceptans (a inbien o la las el meanicina da sa ida es esista le los circustos de preocupación (Figura 8-18A) as potencias las acciones de las inhibitorias en los circuitos CETC (Figura 8-18B), reduciendo ant el sintonia de la preocupación.

LIGANDOS ALFA 2 DELTA COMO ANSIOLÍTICOS

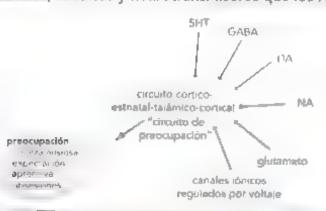
Los cationes de calcio dependientes de voltaje (LOV y especificamente los subtipos presinápticos N y P/O de los CCDV y su papel en la liberación excitatoria. de neurotransmisores se analizan en el Capítulo 3 (ver Figuras 3-18 y 3-22 a 3-24). La gabapentina y la pregabalina, también conocidas como ligondos ca, ô, dado que se unes a la subu nonce alto de los nultapos presinápticos N y P/Q del CC DV bloquean la Jberación de neuroteansmisores excitatorios como el glutamato cuando la neurotransmisión es excesiva. En aigunas áreas cerebrales, como en la amigdala esto causa miedo (Figura 8-17A) y en los carculos CETC, preocupación (Figura 8-18A) Los ligandos α,δ podrian hipoteticamente no rise para abi. Ct Dy simileac vados en la amigdala (Figura 8-17C) para reducir el muedo. y en los circuitos CETC (Figura 8-18C) para reducir.

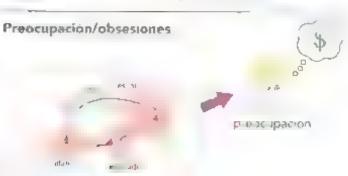
 A carron de los sintomas con las regiones cerebilales circultos y los nemotiansmisores que los regulan



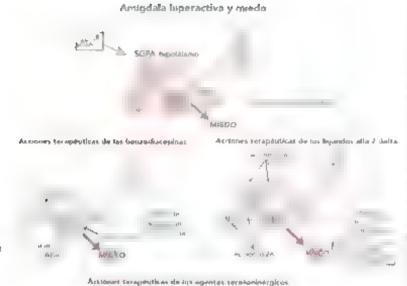
to prost to the con-- 1 11 (1.12) 11 (1 :1 11 12 11 4.0 gla 0.00 11 10 10 2 10 1211171 P2.3 otro Adema - analy incigs re transmission 1671 99.4 does a gent or to littory

Umón de sintomas de preocupación con las regiones ce ebrales, circuitos y neurotransmisores que los regulari





"Coccupação de la proprapação y las obsessores Analia e muesta a unição em confece em aser basem e de como professores y fora la cense le efecto professores y foral la cense le PECO, la cense la como la cense constituidad de la cense de la cense







la preocupación. Los ligandos et 6 pregabalina y gabapentina actilan de manera parecida para ejercer acciones ansiolíticas, especialmente en el trastorno de ansiedad social y en el trastorno de pánico, y ya hay agentes probados para el tratamiento de la epilepsia y determinados procesos dolorosos, incluyendo el dolor deuzopático y la fibromialgia. Las acciones de los agandos α,δ en los CCDVs se analizan en el Capítulo 9 sobre el dolor. Dado que los ligandos es, 6 tienen claramente diferentes mecanismos de acción comparados conlos inhábidores de la recaptación de serotorina o las benandiacepinas, pueden ser útiles para pacientes a los que no les van bien los ISRS/IRSN o las benzodiacepinas. Además, puede ser muy ótil combiner los ligandos os 6 con ISRS/IRSN o benandiacepinas en pacientes que son parcialmente respondedores y no alcanzan la remisión.



SEROTONINA Y ANSIEDAD

Dado que los síntomas, circuitos y neurotransansores ligados a los trastornos de ansiedad se sotapan de manera extensa con aquellos del trastorno depresivo mayor "Figura 8-1), no sorprende que fármacos desarrollodos como antidepresivos hoyan demostrado ser tratamientos

eficaces para los trastornos de ansiedad. De hecho, boy en dia los tratamientos más importantes para los teasternes de ansiedad son con más frecuencia fármacos desarrollados como antidepresavos es su origen. La serotonina es un neurotransmisor clave que "pervala antigdala, así como los elementos de los circuitos. CETC (concretamente chriex prefruntal, estriado y talamo) y fujede regular e in edo y la presu mayion. to as serotomojenju as ilijido anakije i josit apituje kiy 6 e. ilustradas en la Figura 6-40). La mayoria de agentes para la depresión que pueden incrementar la producción de serotonina bloqueando el transportador de serotonina (TSFR) son también eficaces para reducir los síntumas de ansiedad y miedo en cada uno de los cinco trastornos de ansiedad flustrados de las Figuras 8-2 a la 8-5; a saber. TAG, trasturno de púnico, trastorno de ansiedad. social y TEPT (y también TOC en 18 Figura 13-30). Estos agen is incluyed to their onormos. SRS ahibidores select his on la resoptation, in section management of el Capithac 1 sus mecal sinos de acción se illustran de la Figura 7-11 a la 7-15), así como los IRSN , inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, también expucados en el Capátulo 7; sus mecanismos de acción se ilustran en la Figura 7-32 y Figuras 7-32 a 7-15).

Circuitos CETC hiperactivos y preocupación

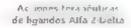


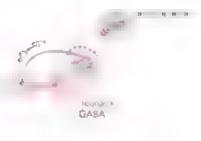
Acciones to apenth a de las bonzodiacephias

5[431

€ a lit

dili Cres





c



applión G28

Acciones tarapeuticas de los agentos serotoninárgicos



песьопа БНТ

A Accordes térapeuticos potenciales de los ansidiácios nobre la procupación (A) La procupación patológica puede estor de lupe an ilymposite for in non occidence estante adquer. El fill fill a aporte ACAP desponsibilità a considera de la procupación de anticológica puede estante entre que se unen a la subunidad de anticológica de anticológica de subunidad de anticológica de la procupación de anticológica de anticológica de anticológica de la procupación de anticológica de la procupación de procupación de approcupación de procupación de la proc

In agovista parcial de la seronoma 1A (SET_{1,1}, la изущоть, ез гезопосідо como ansiolatica general, perо иссілни (tatarmento) para les subtipos de los trasfornos de ansiedad. Los agonistas parciales de SET_{1,1} сопоз agentes putentradores para los qualterrespos se ossetten

agonismo parcial SHT_{IA} con mhíbición de la recaptación de serotonina , es decir, APIRS y vilazodonas, Figuras 7-23 a 7-27), que deberiar ser teóricamente ansightecos ademas de antideprisavos. En el Capitulo 5 se analizan las acciones agonintas parciales de SHT_{IA} de muchos fármacos para la psicosis y se dustra en las figuras 5-22 y 5-23, las acciones descendenies de la estimulación del receptor SHT_{IA} se tratan en el Capitulo 4 y se ilustran en la Figura 4-44

corrections are control of the properties and the properties of th

un mucro de la acción ansiolítica retardado, tal y como

ocurre con los antidepresivos, se cree que los agonistas.

5HT _A ejercen sus efectos terapéuticos delado a hechos adaptativos neuronales y eventos en los receptores nas ademais por el farmaco (Figuras 7-10 a 7-15 y 7-23 a 7-27). En este sentido, el presunto mecanismo de acción de los agonistas purcinles 5HT _A es análogo a lo atilización de diversos fármacos para la depresión, incluidos los ISRS y los IRSN. Estas acciones son bastante diferentes en el trempo del uso de benzodiacepinas para la ansectad, ya que las benzodiacepinas actúnit de forma aguda mediante la ocupación de los receptores benzodiacepinacos y no con un retraso debido a la adaptación de los receptores.

HIPERACTIVIDAD NORADRENERGICA EN ANGIEGRO

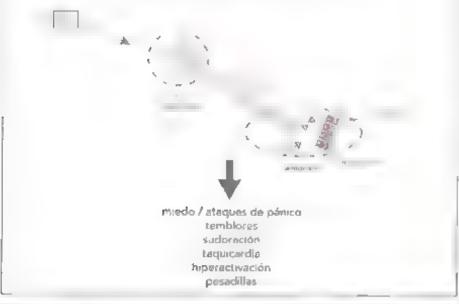
La noradienama es utra neurotransmisor con un importante control regulador en la amigdata (Figura 8-19A) así como en muchas regiones del córtex prefrontal y tálamo en los ciecuitos CETC (Figura 8-20A). Una producción excesiva de noradienama desde el focus coeruleus puede producir no solo numerosas manifestaciones penifericos de hiperactivición autonómica, como se vio unteriormente y se destra en las Figuras 8-8 a fa 8-12, sino que también puede desencaderar numerosos sintomas centrales de ansiedad y

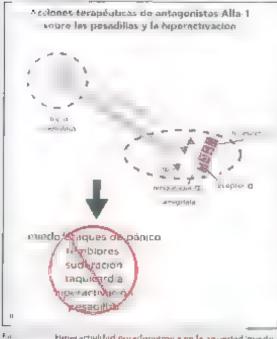
miedo, como pesadillas, escados de imperalería. Hashbacjos y ataques de pánico (Figura 8-194). El exceso de actividac noradionesgica (ambien puede reducir la eficiencia del procesamiento de información en el cortes pretrontal y por tauto, en los circuitos CFTC, y causor teóricamiente preocupación , Figura 8-70A). Hipoteticamente estos sintonias poeden mediarse en parte mechante una entrada excesiva nocadrenergica a los receptores adrenergicos o). β_z en la armgeluta (Figuri B-19A) o cortex prefrontal. (Figura 8-20A), porque en algunos pacientes estos sintamas poeden reducirse medsante tratamiento con bloquesdores beta adrenergicos o l., como ia prazosma (Figura 8, 198); jos sintomas del miedo (Figura 8-19C) y preocupación (Figura) 8/20B) pueden reducirse con inhibidores de la recaptación de noradrenaling (fambjer jamados NAT o inhibidores del transportador de noradrenalara,. Los efectos clinicos de los NAT poeden ser confusos, ya que los sontomas de austedad puedeo empeorar transflortamente uranediatamente después del aucho de un IRSN o de un inbibitior select voidel NAT, cuando acmenta ja actividad noradieneigica inicialmente pero las receptores sinápticas. atin no se han adoptodo. Sin embargo, estas mismas acciones arbibitorias del NAT si se mantienen, terminanpor regular a la buja y desenubdizar receptores NA posisinapticos como los receptores B, y de techo reducenlos sintomas de miedo y preocupación a largo plazo-(Figura B-208)

CONDICIONAMIENTO DEL MIEDO FRENTE A EXTINCIÓN DEL MIEDO

El condicionamiento del miedo es un concepto tan viejo como el del perro de Pavlov. Si un. estintulo aversivo tal como una patada se empareja con un estimulo neutro como una campana, el animal aprende a asucur los dos y tendrá miedo cuando escache una campana. En los humanos, el miedo se "aprende" durante experiencias estresantes que se apoçian con traumas especionales y está influido por la predisposición genetica, así como por la exposición previa del individuo a factores ambientales de estrés que pueden causar sensibilizacion al estrés de los circultos cerebrales (por ej., abusu infantil: ver Capítulo 6 y Figures 6 28 a 6-33). A menudo, las silvaciones alemorizantes se resuelven conéxito y despues se obtidan. Debido a que es crucial para la supervivencia el intedounte atuaciones realmente peligrosas. el mecanismo de aprendizaje del miedo, llamado condicionamiento del miedo, ha sidoextremadamente bien conservado a lo largo de la evolución de las especies, incluido el humbre.

Hiperactividad noradrenergica en ansiedad, miedo e hiperactivación autonómica





amb highe

reduc

po pass dialese frace.



Properticular de constituent que en la anvectad medio (A) de consistencia na princia que en one en principal de uno michar regiones a arrighe se proyecta la amédicale, por tanto, discempeña un importante papar en la respuesta al medio de consider normalizar principal de considerante de

Circuitos CETC hiperactivos y preocupación



Acciones terapeuticas desfasadas de inhibidores NAT



Fig. 19 Popular ligitud noradiane gi, a en la procupation A la premiopa nor par augha accidente as a substante approximento a cun in militar a contratamento nordinamento CETC Experificamento, una excessor actividad noradientificare en estos circultos puede enducir la eficiancia del procusamiento de información y teóricamente causar procupación. (El la hiperaciónidad noradientegoca en circultos CETC prediminado horadientegoca en circultos CETC prediminado a secunidad noradiente a setudia a lorgido en el minimización en el minimización en el minimización en el minimización el cupir esta de el minimización el cupir esta de la gardiente podría, por tanto, dar logar al almino de la genocupación.

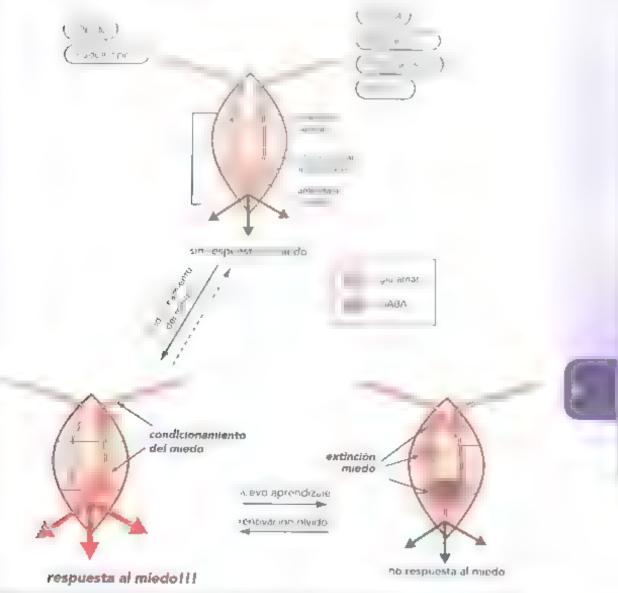
No obstante, los miedos pueden ser tauthém "aprendidos" y, si no pueden ser "olvidados", pueden progresar hacia trastornos de ansiedad o un episodio depresivo mayor. Este es un gran problema, ya que casi un 30% de la población desarrollará un trastorno de ansiedad, debido en gran parte a entornos estresantes, incluyendo la exposición a situaciones atemorizantes dusante las actividades normales en la sociedad del siglo XXI, pero en particular durante las guerras y los desastres naturales.

Escuchar una expinsion, oter goma quemada, vez inca intografia de uz civi herido y ver o escuchar riadas de agua son todas experiencias sensoriades que pueden disparar non revaper mentación tranmatica y una filiperactivación generalizada y muedo en TEPT En el trasforno de anstecad social el pánico asiciado a situaciones sucioses "enseñara" al pictente a sentir pánico en situaciones sociados En un trasforno de párico, el pánico asociado al azar a un ataque que ocurre entre una multitud de gente, sobre un puente o en un centro comercial disparaça tombien nivo ataque de pánico cuando se encuentre el mismo ambiente. Estos y otros sintomas de los trasforitos de a fasedad son todos formas de aprendiçable conocidos como condicionamiento del miedo (Figura 8-21).

La amigdaja interviene en "recordar". ios diversos est inulos asociados con una situación atemorizante determinada. Esto ioconsigue incrementando la eficiencia de la net rotransposition de las smapsis glutamatérgicas de la amigdale lateral, la cual actúa como entradao imput sensorial de esos estamulos que procedendel (diamo o oci córte); sensoria) (Figura 8-21). Este imput pasa después a la amigdasa central. doude el condicionamiento al medo (ambienmejora la eficiencia de la neusotransmisión en otra sinapsis del glutamato (Figura 8-21). Ambas sinapsis son reestructuradas y se fija un appendizaje permanente en este circuitomediante los receptores NMDA produciendo una potenciación a largo plazo y una plasticidad maiptica, de modo que las entradas posteriores al cortex sensorial y tálamo serán procesadas. eficazmente para disparar la respuesto al miedo. como salida desde la um gdala central cada vezque existe una entrada sensorial asociada con la situación alemorizante original (Figura 6-21, vertambién Figuras 8-8 a 8- 3)

La entrada a la amigdala lateral está modulada mediante el cortex prefrontal, especialmen e el cortex prefrontal ventromediat (CPFVM), y mediante el Supocampo. Si el CPFVM es incapazde supramar la respuesta al paredo a la altura de la amigdala, se desarzollo el condicionamiento del miedo. El hipocampo "recuerda" el contextodel condicionamiento del miedo y asegora que elraiedo se dispara cuando se encuentra el estimulo. atemorizante y todos isis estimulos asociados. Los tratamientos psicofarmacológicos más actuales para la ansiedad y el miedo actúan sopcimiendo la producción del miedo de la amigdala (Figuras 8-17), y por tanto no hay curaciones, ya que el aprendizaje neuronal fundamental subvacente al condicionamiento del miedo en estos pacientes permanece infacto. Por otrolado, tas estrategias psicoterapéuticas reforzadas.

Condicionamiento del miedo frente a extinción del miedo



1 Condicionamiento del miedo frente a estlución del miedo Civando un notarida o serve sametido e una espazion, a servición del miedo civando un notario de interpretar o una espazion, a servición del miedo por interpretar o una espazion del major de interpretar o un contrar de major que en contrar de major que en una come de experiención núterior notarion de estados con esa experiención núterior andia eficialmente del neuro haramismo del giutamento de major que en una elegición del antique en alos estimados en espazions a interpretar del neuro haramismo del major del miedo por el núterio por elegición de en del persona de experiencia de major del núterio del neuro del núterio del nú

pur farmacos para tratar el "desapremdizajo" del condicionamiento del maedo suponen uma esperanza para una solución más distradera a los simomas de ansiedad

Ni rever estrategias para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Una vez se instala el condicionamiento del miedo. puede ser may dittell de revertir. No obstante, habria dos formas de neutralizar el condicionamiento del miedo, facilitando un proceso denom nado. exterción, o mediante el bloqueo, un procesollamado reconsolidación. Las investigaciones sobre la extinción y la reconsulidación estan abriendo el eaguno para encontrar fratamientos novedosos, más sólidos y duraderos para los sintomas de ansiedad, especialmente en parientes que no responden al tralamiento estandar con l'armacos serolonmergicos. benzodiacepinas y fármacos et, 6 o a las psicoterapias habituales, como el tratamiento de exposición o el cognitivo conductual. La prevención o na numización del "estrés" - especialmente las adversidades de los primeros años de vida, y el estrês crónico y el estrés catastrófico en los adultos, estan también en investigación, pero resultan difíciles de poner en

Extración del miedo

Lo extinción del quedo es la progresiva reducción. de respoesta a un estimulo atemoriaante y ocurre-Cuando el estimulo se presenta repetidamente sin consecuencias adversas. Cuando ocurre la extración del miedo, parece que el condicionamiento al miedo original no se ha "olyidado" realmente incluso: aurique la respuesta al miedo pueda reductrse. profundamente pasado el tiempo mediante el proceso activo de extinción del miedo. Más que revertir los cambios straipticos descritos más arriba para el condicionamiento del miedo, parece que ocurre una rigeva forma de aprendizaje con cambios sinápticos adicionales en la amigilala durante la extinción del miedo. Estos cambios pueden suprimir statomas de ansiedad y miedo inhibiendo el aprendizaje original pero no estirandolo (Figura 8-21). Especificamente. la activación de la amigdala por el CPFVM ocurreprientras que el hipocampo "recuerda" el contexto en el que el est(mulo atemprizante no generó ninguna consecuencia adversa (Figura 8-21) y el muedo no se activa entonces. La extinción del nuedo ocurrecuando entradas del CPFVM y del hipocampo activanneuronas glutaznatérgicas en la amugdala lateral que te unen con interneuronas inh bitorias GABAérgicas localizadas en la masa celular de la amigdala. (Figura 8-21). Esto establece una puerto en la amigdala central, con una respuesta de miedo si el circuito.

de condicionamiento del nuedo predomina y sio respuesta de nuedo si lo que premimina es el circusto de la est accor del micor

La investigación moderna sugiere que la extención del muedo predomina cupodo el retuerzo sinaplico y "j potenciación a largo plazo en el nuevo circuito es capazde producir vius GABAérgicas inhibitorias que pueder superar o la via giutamatérgica excitatoria producido por el circulto preexistente de conocionamiento del miedo (Figura 8-21). Cuando la extinción del miedo esiste sunu l'anegmente con el condicionamiento del nasedo, esta presente la memoria para ambos, pero el resultado dependerá de que sistema sea mas "fuerte". "mejor recordado" y tenga la eficiencia sinúptica más: sólida. Esto determina qué poerta se obrirá, la que tiene la respuesta al miedo o la que mantiene bajo tiove la respuesta al miedo. Desofortunadamente, pasado el trempo, el condicionamiento del miedo puede. prevalecer subre la extinción del anedo. A diferencia del condicionamiento dei miedo, la extinción del miedo es lába y tiende a revertir todo el tiempo. Por tanto, el condictonamiento del miedo puede volver si el antiguo miedo se presenta en un contexto diferente. que aquel "aprendado" para suprimir el miedo durante la extención del rosedo, un proceso desconsinado "removación"

Facilitación terapéutica de la extinción del mindo

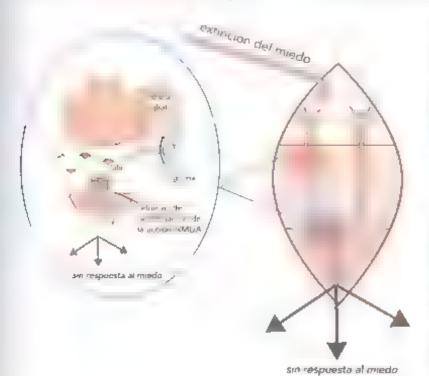
Un nuevo enfoque terapéutico para reductr los sintomas de ansiedad es fouditar la extinción del entedo con una consbinación de pracuterapia y farmacos dirigidos a la formación de sinapsis. Este enfoque contrasta con el modo en que actuan los fármacos ensini tipos actuales, es decir, suprimiendo farmacologicamente la respuesta a, miedo (Figuras H-17 a R-20). Entre las patenterapias efectivas para. la anniedad utilizadas en la práctica clínica actual. las terapias cognitivo-conductuales que emplean tècniças de exposición y que requieren que el paciente se enfrente a los estimados inductores del miedo en un entorno seguro pueden ser las que más facilitan la extración del miedo, hipotéticamente porque cuando estas terapias son eficaces, son capaces de desençadonar el aprono vaje de la extincilor del miedo. en la amigdata (Figura 8-21). Desgraciadamente, debido a que el hipocampo "recuerda" el contesto de esta extración, estas lecapias suelen ser específicas del contexto y no siempre se generalizan una vez que el paciente está fuera del entorno terapéstico seguro de la consulta y, por tanto, el miedo y la preocupación pueden "renovarse" en el mundo real. La investigación actuar sobre psicoterapia está estudiando cómo se pueden utilizar las señales contextuales para reforzar el aprendizaje de la extinción, de modo que el

aprendizaje terapétation se generalice à otros entornos. La mechigación parcalarmacológica netant se centra en cómo determinados formacos poeden reforzar el aprendizaje de extración mediante el fortalecamiento farmacológico de las suapris del fado de la puerta de la antigónia de forma desproporcionada a las simpsis en el tado del muedo condicionado de la puerta de la apropolita. ¿Cómo se puede hacer esto?

Basándose en los experimentos exitosos con animales sobre aprendizaje de extración, una idea que se muestra en la Fig. ta 8/22 ex potenciar farmacològicamente la activisción del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el mismo momento en que el paciente tiene la exposición sistematica a los estimalos terridos durante las resiones. de terapia cognitivo-conductual. La idea es que a medidaque avanza la psicoterapia, se produce el aprendizaje. potque se provoca la liberación de glutamato en la ampetala lateral y en la masa celular interculada en las neuronas GABA inh bitorias por la psicoterapia. Si sosreceptores NMDA en estas dos sanapsis de glutamato ge prodictan potencias farmacológicamente para desencadenas una potenciación desproporcionadamente a largo plazo y la piasticidad sinapiica, en el momento exacto en que se produce este aprendizaje y terapjay por lo tanto, exactamente conndo estas sinapasse activan selectivamente, teóricamente se podría lograr el predominio de la vía de la extinción sobre la via condicionada. Los estudios en animules apoyanesto posibi mad y los primeros estudios clínicos so, alentaclores pero no sirimpre súltidos o consistentes, hasta la recha. Mientras tanto, los psicofarmacologos printentes están opcovechando cada vez más su actua, carrera de farmacos ansiolíticos con psicoferápia concumitante, ya que muchos pocientes ya obtienen un mayor beneficio serapéutico de esta combinación.

Gloqueo del condicionamiento del miedo y de los recuerdos del miedo

El bloqueo de la consolidación o la reconsolidación. de los recuerdos del intedo es otro enloque para desarrollar nuevos tratamientos para los sintomas de ansiedad. Cuando el miedo se condiciona por primera vez, se dice que ese recuerdo se "consolida" a través de un proceso molecular que algunos haz considerado esencialmente permanente. Los indicios dei mecanismode consolidación enicial del condicionamiento del miedo. proceden de la observación de que tanto los bloqueadores β como los opioides pueden invagar el condicionamiento de la mentoria traumática original, incluso en humanos, y algunos estudios muestran que estos agentes poedenreducir potencialmente las posibilidades de padecer TEPT después de una lesión traumática (Figura 8-23). Este enfoque térupéutico consiste en tratar al paciente que ha sufrido una exposición aguda immediatamente después de una experiencia traumática para impedir que el miedo fricia, se condicione o consolide



mende and a sential are so that et acuai alto de apinoidasse to est noon del miedo en la amigdala y respect this substitute. But the dispersional per the product of the particular in agente que politique à acciónreceptor Nilmerit Li aspanato (NATTA al tiempo que el passente the of the topics of the conjunction of provident date necessar in 1980, were up the la reprotransmismo de gluramato en as smapsh implicadas en la edicion de medr Da in ino encide de astros retrambicos o aquintes de refuorzo extronto de grana come to much desire selections the accompliant trade pluries. ISBG: forance pere that the explorer output of houseoning at the desired receptores NMOA. Si esto da lugar a pridiminantion a argo plant give plie uliget majoring misentral inte sense as son arthrada, por le apla de exposición podria dai lugar a cambine estructurales en l'amigriala telesa alagan e de da Via de certoriado del medicina of handhar in de-

la via de Palini del Soline la via

condicionada del miedo

Facilitación da

la estimulon nel ministo con activación de limigidos MM(04, El Filitalecumiento de la limapas Involui sacias en la exampleo del

Los bloqueadores beta imp den el condicionamiento del niiedo y la reconsocidación del niiedo

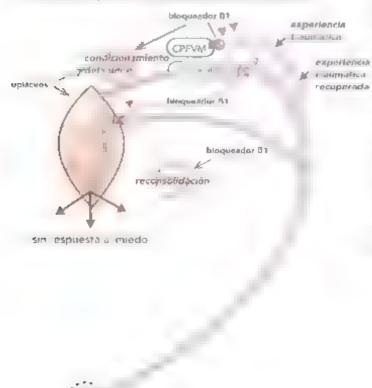


Figure 7.21 Biograpo def ròumbileann san y piantamaries il tres del miedo. Luando el in-edo el condicionado por orimera vez. decimes que el recuerdo queda - It 0.00 40 th (011 of er rine a real or tay the folding the angle of time II-11-1printed and the same to rand stames to be to D. - 4 de remaine malli rende se producente o male har side. east refer the otean garge. En the n arm to the man and service the service services de a grant hould de retirent de b not of state of . 1119.1 isp. If it g 10 mm 16 mm 27

it is a court or intersurregardo pur-

of three aduent

Autque, clásicamente, se pensaba que los recuerdos emocionales ya "condicionados por el miedo" durabas para stempre, recientes experimentos con animales demuestrar que los recuerdos emocionales pueden debaltarse o incluso borrarse en el momento en que se reexperimentan. Las teorias actuales sugieren que en el momento en que los recuerdos emocionales se reexperimentan, se encuentras en un estado lábil capaz de modificarse y, una vez que se revive la emoción y se hace cuaquier modificación de la original, el recuerdo se restablece o se "reconsolido" con esas modificaciones. La reconsolidación es el estado en el que la reactivación de un recuerdo de miedo consolidado lo hace lábil, y requiere la sintesis de proteínas para mantener el recuerdo macio.

NOTE A PROPERTY.

Si los recuerdos emocionaies consolidados cumo condicionantes del miedo no son permanentes, como apuntas los experimentos en animales, y pueden cambiar cuando son recuperados, la idea es utarzar enfoques psicoterapéuticos y psicofarmacológicos para bloquear la reconsolidación de la memoria dei miedo. El bloqueo de reconsolidación permitiria, hipotéticamente, que el paciente "olvidara" su memoria empicional,

Los primeros estudios sobre los bioquembres β sugieren que pueden también interrumpar la cerosociala con ocios preprintos. Le mecia las immo la formación del condicionamiento del miedo (Figura 8-23). Más recientemente, se han empleado los alucinógenos, disociativos y entactógenos como la psilocibina, el MDMA (3,4 metilendioximetanfetamina) y la ketamana para intentir bloquear la reconsolidación de los recuerdos activados durante las sexiones de pricoterapia. Estas sustancias se analizan con más detatle en el Capítulo 13 sobre abuso de sustancias, la psilocibina y la MDMA se analizan breveniente en el Capítulo 7 y se ásistes en las Figuras 7-87 y 7-88. La ketamina se tratamás extensamente en el Capítulo 7, La investigación

futuso trata de determinar cómo minizar la psicuterapas para provocor recuerdos emocionales y reactivathos procho sendo un estado eo el que un agente farmacológico como un alucinógeno que produce un estado disociativo, proyendo la heram no asi como la pathecibina o MDSTA, para interrumpir la reconsol aserba de estos recuerdos emocionales y así aciviar los sintomas de ansiedad, (muma, reexperimentación y otros recuerdos emocionales del TEFT y los trustornos de ansiedad y la angustia existencial en pacientes terminales. Es prodio para aplicar este concepto en el ámbito elímico, pero esta quición responda la idea creciente de que la parcoterapia y la psa ofarmacología pueden ser sinergicas. Queda mocho por aprender sobre cómo explotar esta sinergia teórica.

PRATAMIENTOS PARA LOS SUBTIPOS DE TRASTORNO DE ANSIEDAD

Trastomo de antiedad generalizada

Los tratamientos para el trastorno de anatedad generalizada se superponen en gran medida con los de otros frantornos de anatedad y depresión e incluyen SRS e IRSN así como benzodiacepinas, buspirona y ligandos ot, o como pregabalina y gabapentias. Algunos prescriptores son reactos a administrar benzodiacepinas para los trastornos de anatedad en general y para el TAG en porticular debido a la naturaliza a largo plazo del TAG y a la posibilidad de dependencia, abuso, y reacciones de alist nencia de las benzodiacepinas.

Aumque no es una buena idea administrar henzodiacepinas a un paciente con un TAG que abusude otras sustancias, particularmente alcohol, las benzodiacepinas pueden ser útães al iniciar un ISRS o un-IRSN, ya que estos agentes serotoninergicos aon a menudo. activadores, dificiles de folerar inicialmente, y tienen un antelo de acción retardado. Los ligandos et,6 son una buena alternativa a las benzodiacepinas en algunos pacientes. Las benzodiacepinas, por tanto, tienen un paper en aigunos. piklientes ai inicio del tratamiento con otro agente que podría tener una acción mas ienta o incluso ser activante En otros pacientes que han experimentado solo un alivio paretal de los sintomas, sas benzodiacepinas poeden ser ataes para "completar" la dosis de un ISRS o un IRSN. Las the an inches without productives and the program and internatente ocasional cuando surgen los sintomas y es necesario un altvio rapido. Estos ligandos están aprobados para el tratamiento de la ansiedad en Europa y otros massas Marque no en EE.UU. pero pueden ser út les "foera de heha" como agentes potenciadores.

Ottos tratamientos "extraoficiales" para la ausiedad pueden incluir mirtarapura, trazodona, vilazodona, difidepresivos tricicacos, o (neluso antihistaminicos sedantes como la ludroxizina.

frastomo de par-

Los ataques de paraco ocorren en una bos estados, ao solo en el trasturno de paraco, y el trastorne de paracoes comorbido con arecaencia con jos obios trastienos de austedad y con depresión mayor. Por esto no essurprendente que los (migrimentos actuales para eltrastorno de pánico se solapen significativajmente conaquellos para tos otros trastornos de anaiedad y parala depresión mayor. Los tratamientos de primera lineaancluyen ISRS e IRSN, así como benzodiacepinas y ligandos 02.6. Los tratamientos "fuera de ficha" de los ataques de matico en los atustoroos de ansiedad también pueden meliar martazapina y trazodona. Los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), analizados en el Capitado 7, son muy obridados en la psicolarinacillogia en general. y para el manejo del trastorno de pánico resistente al tratamiento en particular. Sia emburgo, los IMAO poeden tener una gran eficacia en el panteo y deben considerarse. cuando otros agentes fallan. La psicoterapia cognitivoconductual es tanto una afternativa como un refuerzo de las estrategias psacufarquacologuas, y puede ayudar. a modificar las distorsiones cognitivas y, a través de la exposición, dispumen las conductas de evitación tóbica,

Trastorno de ansiedad social

Las opciones terapeobcas para este trastorgo de anniedad. son muy similares a las del trastorno de pánico, con algunas. diferencias notorias. Los ISRS y los ISSN, así como los ligandos a 8, son ciertamente terapias de primera linea. pero la atilidad de la monoterapia con benzodiacepunas para el tratamiento de primera linea no está, en general, tan amphame ne aceptado como sería en el TAG y el trastorno. de pánico. Hay tambien menos evidencia de la atilidad. de fármacos para la depresión más antiguos usado en el trastorno de ansiedad social. Los beto bloqueadores, a veces con benzodiacepinas, pueden ser útiles para algunos pacientes con tipos leves de ansiedad social, como la ansiedad por el rendimiento. Una sustancia que es (pordesgracia) bastante eficaz, pero que obviamente no deberia. utilizarse para el tratamiento de los sintomas de ansiedad. social es el alcohol. Muchos pacientes, por supuesto, son conscientes de eun y abusan del aicohol antes de buscar un tratamiento más seguro y eficaz. La paleoterapia cognitivoconductual (TCC) poede ser una potente intervención, o veces mejor que los fármacos para diertos pacientes, y a spenudo útil en combinación con los fármacos.

tr. postraumático (TEPT)

Audique aux mos tratainnes ins como agranos ISRS están aprobados para el TEPT, los tratamientos psicofarmacológicos para el TEPT no son tan efectivos como lo son en los trastornos de ansiedad. Además, el TEPT tiene una comorbilidad (an alta que muchos de los tatamientos y para marina, apagicas sem mas electivos tando se centran en ossentados comorbidos como

depressión, assoninso, abaso de sustancias y dolor, enlugar de los sintonias centrales del TEPT. Los ISftS y los HCsN son probadamente electivos y son contriderados tratamientos de printera linea, pero generalmente dejan al paciente con sintomas residuales, incluyendo problemus de sueño. Por tanto, la mayoría de pacientes con TEPT no se tratan con monoterapia. Las benzodiacepinas debenusarse con precaución, no solo por su lanzada evidenciade eficacia a partir de ensayes choicos en el TEPT sinotombién purque algunos pacientes con TEPT abusandel alcobol y otras sustancias. Un trutamiento uracopara el TEPT es la administración de un antagonasa. α, por la noche para prevenir pesadillas. Se necesitantratomaeutos mucho más eficaces para el TEPT. Gran parte del avance en el tratamiento del TEPT procede del usode fârmacos para tratar comorbilidades y psicoteraptas para tratar sintomas centrales. La terapia de exposición es quitá la más efectiva de las pricoterapias, pero se están investigando y empleando muchas formas de TCC es la practica chinica, dependiendo de la formación del terapeuta y las necesidades específicas del milividuo. El empleo de técnicas para bloquear la reconsolidación de los recuerdos emocionares con la combinación de psicoterapia. y fármacos (especialmente el Mi IMA) se está probandoaltura para el TEPT. El brezpaprazol, analizado en el Capítulo 5 como fármaco para la psacosis, se está probando junto con el ISRS sertralina para el para el TEPT, con resultados iniciales prometedores.



Los rastornos de amiedas/fraums tienco. estracteristicas básicas de miedo y preocupación que atraviesan todo e, espectro de subtipos de trastornos de ansiecad: trustorno de unsiedad, trustorno de pástico, trastorno de ansiedad social y trastorno de estrés postroumático. La amigdala desempeña hipotéticamente un papel central en la respuesta aliniedo en estos trastornos, y se cree que los circuitos cortico-estruacales talamico-cocticales (CETC). desempeñan un papel clave en la mediación del statoma. de la preocupación. Numerosos net, rotransmisores. están unplicados en la regulación de los circulos que subyacen a los trastornos de amiedad. La serotonina la noradrenalina, los ligandos es 8 y el GABA son moduladores cave de los al nom leos e relatos del guedo y la preocupación. Los trasamientos formacológicos eficaces conocidos se dirigen a estos. nearotransmisores. El concepto de acciones opuestas: de condicionamiento del miedo freme a la extinción del miedo dentro de los circuitos de la anuguala estarjarelacionado con la producción y el mantenimiento de los sintomas del trastorno de ansiedad y podria servir como stistrato pera posibles terapias novedosas que combinen psicotempla y fermacos. El concepto de la reconsolidación de los recuerdos del miedo esta en fase de ensayou como un nueva enfoque terapéutico para los sintomus de ansiedad.

- control y to t

¿Qué es el dotor? 379

Dotor "normal" y activación de fibras nerviosas nociceptivas 381

Via nociceptiva a la médula espinal 381

Via nociceptiva desde la médula espinal al carabro 382

Dotor nauropático 382

Mecanismos periféricos en el dolor neuropático 382

El espectro del humor y los trastornos de ansiedad con trastornos del dolor 387

Fibromiaigia 387

ghay reducción de materia gua en los sindromes de cloior crónico? 387
Sinopsis espínales descendentes en el asta clorsal y tratamiento de cloior crónico 390
Actuación subre los circuitos sensibilizados en estados de ciolor crónico 395
Actuación sobre los sintomas secundarios en fibromialgia 399
Resumen 400

Este capitulo ofrece una breve presentación de estados de Julos crónico asuciados a diferentes trastornos psiquidiricos y tratados con fármacos psicotrópicos. Seincluyen discusiones sobre la superposición sintomática y fissepatologica entre trasformos con dolor y muchos otros trastornos tratados en psicoformacologia, especialmente a depresión y la ansiedad. Las descripciones clinicas y los criterios formales para el diagnóstico de los estados de dolor solo se mencionan de pasada. El lector oebertaconsultar fuentes de referencia estandarmadas para dicho material. Aquí nos centraremos en cómo los descubi amientos sobre el funcionamiento de varios circuitos cerebrales y neurotransmisores -especialmente aquellos que actuan en el procesamiento del dojor a nivel central-han repercutido en nuestra comprensión de la foropatología y el tratamiento de muchas entidades dosorosas que pueden presentarse con o sin diversos. trasformos psiquistricos. El objetivo de este capitado es informar al lector de los aspectos biológicos y clíticos del surtoma de dotor, de cômo puede ser hipotéticamente causado por alteraciones en el procesamiento del dolor. deratro del sistema nervioso central, de cómo puede Asociarse con muchos de los síntomas de depresión y anstedad, y finalmente, de cómo puede ser tratado conalgunos de los mismos agentes que pueden tratar la depressón y la anticulad. El contenido de este capítulo se situa a nivel conceptual, y no pragmático. El fector deberá consultar gutas farmacologicas estándar (como Psicoformacología Esencial de Stahk Gula del prescriptor) para ampliar detalles sobre las dosis, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y otras Cuestiones relevantes en la prescripción de estos fármacos en la practica climica.

¿QUÉ ES EL DOLOR?

No existe experiencia alguna que pueda competir conel dolor en cuanto a su capacidad para captar nuestra atención, dirigir nuestras occiones y causar sufrimiento (ver Tablu 9-1 para aigunas de las definiciones más utiles en relación al dojor). La poderosa experiencia dei dolor. especialmente del dolor agudo, puede desempeñar una función vital hacernos conscientes de un daño a nuestro organismo y dejas en reposo la parte dañada hasta que haya sacado. Cuando el estado de dolor agudo es de origenperiférico (se originan fuera del alatema nervioso central) però continua cosno dolar crotuco, puede causar cambios en los meranismos dolumeses del SSC apici, etdenzar o perpetitan el dotor periférico original. La osteoartrisis el hambalgar y el dolor neuropática periférico diabético, por ejemplo, comienzan como dofos periférico, pero con el tiempo estas condiciones pueden desencadenar mecanismos de dolor central que amplifican el dolor periférico y generandolor adicional centralmente. Esto podría explicar por qué la revestigación ha demostrado recientemente que los estados de dotor crónico de origen perdérico pueden ser aliviados con écito empleando fármacos psicotrópicos que actúm: sobre los mecanismos de dolor central.

Otros muchos estados de dolor crómico pueden comenzar centralmente y no tener nunca una causo per férica para el dolor, especialmente estados asociados con múltiples síntomas de dolor físico no expucado como depresión, anxiedad y fibromialgia. Dado que estos estados están relacionados con síntomas entocionales, este tipo de dolor ha sido considerado hasta hace poco como no "real", siendo considerado mas bien un resultado inespecífico de conflictos psicológicos no resueltos

Cabile 9-1 Delor aliquest definiciones útilos

Dolor	Experiencia sensorial y emissional desagradable associacia con data tissua, presunte o potencial o descrita en le minos de dicho dano.			
Dolor agrido	Dotor de corta duración y que desaparece, en general, directamente relacionado con la tesolución o curación del daño haciár			
Dotal crónica	Doloi que persiste mas allá de lo que sena esperable, no es apropiado establecer un umbrar artificial (por ejemplo, un mos) para la cronicidad			
neuropálico	Dolor que resulta del daño o disfunción de cualquier parte del sistema nervioso central o perilánco.			
Noncepción	El proceso por el cual un estimulo ripovo genera una actividad en las vias sensonales que transmiten la prormación "dolorosa"			
pt gra	to the Artifact to the Artifac			
Hiperalgesia	Respuesta aumentada a un estimulo que es normalmente deloroso			
Anaigesia	region's a second of the contraction of the contrac			
A and the	n n n			
Estimula nacivo	F n w 'n all p n			
Newona alarente primana (NAP)	contratos en la médula espinal: todas las NAP tienen un cuerpo celular en la cadena gangionar dorsa			
Neciceptor	the neuronal aference primal alisenso. Elique unicar el relas activis la no intra inicial la color			
Caduna ganglionar	Comiene los cuerpos celulares de las neuronas aletentes pomanas, aqui se sintetizan de las terminales centrales y penilencas.			
нтопнентопа	Pale to the second of the seco			
Neuronas de promoción	Note that decay and the contract of the second of the contract of the contrac			
F _{tal} A _U espinotalámico	Tipo ciue neuronas que se proveciar desde la fiecula e y likiliano e viva			
espinobulbares	nucleos del tallo cerebra:			
Cortezo somatose isoriai	em seas de la parte corporal que se proyecta en ella			

que mejorarian cuando el estado pseguátrico asociado inejore. Por eso no había una necesidad de actuar sobre este tipo de dolor. En la actualidad, sin embargo, se hipotetiza que dichas condiciones dolorosas son furmas de sindromes de dolor nevropático crónico que pueden tratarse con exito con los mismos agentes empleados en los sindromes de dolor neuropático no esociados a casto nos las mastricios estados con los recursos de dolor neuropático no esociados a casto nos las mastricios estados en la secuencia de la tecapiación la secuencia y noradrenaliza, discutidos en el Capítulo 7 sobre

tratamientos para los trastornos del husnor, Figuras 7-28 a 7-33) y los ligandos et ő (anticonvulsivantes que bioquean los canales de calcio regulodos por voltaje, o CCDV, expuestos en el Capitulo 8 sobre trastornos de analedad, Figuras 8-17 y 8-18). Otros agentes psicotrópicos que actúan a nivel central en diversas zonas también se emplean para tratar toda usa variedad de extados de dolor crónico y serún tratados a continuación. Otros muchos fármacos están siendo probados como noevos tratamientos potenciales para el dolor.

Dade que el dotor esta charamente rejacionado con algunos trastorios parquiaricos, y los fármacos parquiaricos, y los fármacos para repicos que trátan diversas condiciones parquiátricas tambado son efectivos para una amplia variedad de estados se ototo la detección, contri rención y transmiento del dolor se estan convirtacido rapidamente en partes normalizadas de la evaluación parquiátrica. Los para una como mas "enestante vilal" parquiátrica, que requiete una evaluación de notina y tratamiento sintoniático. De hecho, cada vez más, se reconoce que és necesaria la eliminación del dotor para obseriero da consusión sustantalida total, do solo de estados de dolor crónico, sino de muchos trastorios paroutalidos.

Dolor normal" y activacion de fibras oerviosas podespitivas

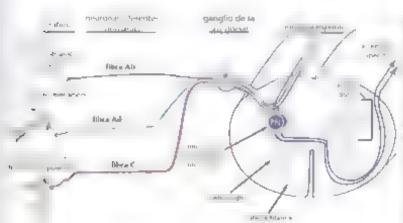
La via del dolor nociceptiva es la serie de neuronas que connenza con la detección de un est anulo nocivo y termina con la percepción subjetiva del dolor. Esta via nociceptiva empreza desde la periferia, entra a la ingédora espinal y se proyecta al cerebro (Figura 9-1). La importante entender el proceso por el cual la lleguora de información puede ser modulada para aumentar o disaminum la percepción del dolor asociada a un estimulo dado porque este proceso puede explicar no solo por que surgen los estados de dolor maladaptadvo sino también por que los fármacos que funcionan en otros trastornos psignificado como la depresión y la anatedad pueden ser efectivos también para reducir el dolor.

Wa neckoptiva a la modula espinal.

Las ocuronas aferentes primarias detecton secales sensoriales, incluido el dolor (Figura 9-1). Sus cuerpos celutares de los ganglios de la ratz dorral están ubicados a lo largo de la média espinal, fuera del SNC, y por tanto son consideradas periféricas y no centrales (Figura 9-1). La nocicepción comienza con la transducción - el proceso por

et coa las proteinos de membrana especializadas detectar un estimolo y generam un carmojo de voltaje en sus necuriais alerentes primariais. Un estimolo subcitenterie fuerte hapira et voltaje de la membrana (es decor desponarizará la membrana) lo suficiente como para activar los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDVs., o VSSCs por su acrónimo en inglés) y desencadenar un potencial de acción que sera propagado a lo largo de la longitod del axón hasta los terminoles centrales de la neurona en el cordón espinal (rigura 9-1). Los CSDVs son presentados en el Capitilio 3 e ilostrados en las Figuras 3-19 y 3-20. El flajo del impulso nociceptivo deste las neuronas aferentes primarias puede reducirse o parayse cuando jos CSDVs son bloqueados por la administración periferica de anexiessos luegles como fa adocatina.

Las características de la respuesta especifica de las neuronas aferentes primprias está determ unda porlos receptores y carmes especificos expresados por esas neuronas (Figura 9-1). Por ejemplo, his neuronas aferentes primarias que expresan un canal iónico activado. por el estramiento son mecánicamente sensibles, en aquellas que expresan el receptor vaniloide 1 (VR 1), el cana, iónico es activado por la capsaicina, el ingrediente picante de los promentos picantes (chile) y también por el cator nucivo, que conduce a la sensación gráfiente que esta dos estímusos provocan. Estas propiedades de la respuesta funcional, al igua, que las propiedades. listeau y fettutipicas se tisan para clasificae las neuronas. aferentes primarias en tres tipos, fibras nerviosas Aβ, Aδ y C (Figuras 9-1). Las fibras Aβ detectan. movimientos pequenos, el tacte fino, los movimientos det pelo y la vibraciones, los terminales periféricos C son terminaciones iserviosas desnudas que se activansatamente por estimulos quimicos, térmicos, o mecinicos nocivos, las fibras A6 quedan en algún lugar entre la sensación de estírmulos mecánicos nocivos y estímulos térmicos menos poctyos (Figuras 9-1). Por tanto, las



Arthracion de las filmes nerviosas noneceptions, artering on the amount of housed by it a detire terralpose conform in te di necronal la alerentes priminas la altibras. All respondent title a estimulas ne nacives. Portefras, que el dese Auly l'espointed a estimation guipping. In this is, they arrive nocivos, generando potenniares de accionque se eropatjans a lo largo de lascindiasta. to ance give our virus personally absente durante de dels se on aris nelmanes en los yangino de la la ildunal y termina es a esce segmentos de la medical and ellipse are selected as fare alex-Anetice de isos dei literatura la cumplaespinal a una disturcia corta Car neuronas aferentes primaries hacen sinapsis fon within the differences on tools has diffusphoyer ones tellasta forsat. At in lastes se urușectan pro medio (le diferentes vias a centros appropries

serales nociceptivas y et dolor pueden estar provocados (for neurongs aterentes promarons perdera amente como un esguince o una extancción dental "Los NSAL"), flarmados autorifismatorios no extenencideos) poeden reducir ese imput dotorios de las neuronas aferentes primarias, supuestamente mediante sus acciones perifericas. Los opioides también poede reducir ese dolor, pero desde acciones centrales, como se explica a continuación.

Vía neciceptivo a la medola espinal

mes centrales de las neuronas periferi notsceptivas hacen su smapsis en el asta dorsal de la médula espina, en las siguientes células de la via -tas neuronas del asta dorsal, que reciben import de mochas deuronas aferenses primarias y luego las proyectan o centros superiores (Figura 9-1 a 9-3). Por esta razón,

Appetope a property for any additional physics

del asta dorsa, son las primeras neuronas de la via nociceptiva que están loculizadas en el sintema nervioso central (SNC), y, por unto, son un lugar clave para la modulación de la actividad neuronal nociceptiva a llegar al SNC. Han sido identificados numerosos neurotransimisores en el acta dorsal, algunos de los cuales se muestran en la Figura 9-2.

Los neurotransmisores del asta dorsa se sintetizan no solo por las neuronas aferentes primarias, alno también por otras neuronas en el asta dorsal, encluyendo neuronas descendentes y diversas interneuronas (Figuras 9-2). Farmacos analgeacos conocidos especialmente opiaceos, los potenciadores de la serotonica y la noradrenalina.

IRSM y los ligandos α, δ que actúan en los canales de calcio voltaje dependientes (CCDV) ac úan de forma extosa sobre algunos sistemas de neurotransmisores del asta dorsal. Todos los sistemas de neurotransmisores que actúan en el asta dorsal son objetivos potenciales para los nuevos firmacos analgésicos (Figura 9-2) y actualmente se está desarrotlando climica y preclinicamente toda una bateria de tales agentes nuevos

e aisten varias clases de neuronas del asta dorsal algunas ecciben el suput divectamente de las meuronas sensoriales primarias, aigunas son interneuronas y algunas se proyectan aobre la médula expinal; otras se proyectan desde la médula espinal a centros superiores (Figuras 9-3). Existen diferentes tractos en los que estas proyecciones ocuronales pueden ascender, los cuales pueden ser divididos en dus funciones la via sensorial/discriminatoria y la via emocional/mutivacional, Figura 9-3).

En la via sensorial discrimiontoria, los neuronas del asta dorsal ascienden en el tracto espinotalamico: posteriormente, las neuronas tolámicas se proyectan al córtes provario somatosensoria: (Figuras 9-3). Se cree que esta via del dolor fleva la localización precisa del estimulo nociceptivo y su intensidad. En la vía emocional/motivacional, otras neuronas del usta dorsal ne proyectam a los auxicos del callo cerebral y deade abi, a fau regiones limbicus (Figura 9-3). Se cree que esta segancia via del dolor deva el componente afectivo que evoca el estombo nociceptivo. Solo cuando estos dos impectos do la disc innanación sensorial y las emociones van juricas y se crea la percepción fi iai, subjetiva del dolor, puede usarse la polabra dolor para describar la omonodad (ver "jayi" en la Figura 9-1). Antes de este punto, estamas discutiendo simplemente la actividad en las vias neuronales, que puede ser descrita como actividad neuronal nociceptiva o evocada par estimulos nocivos, pero no occesar amente como dolor.

DOLOR NEUROPATICO

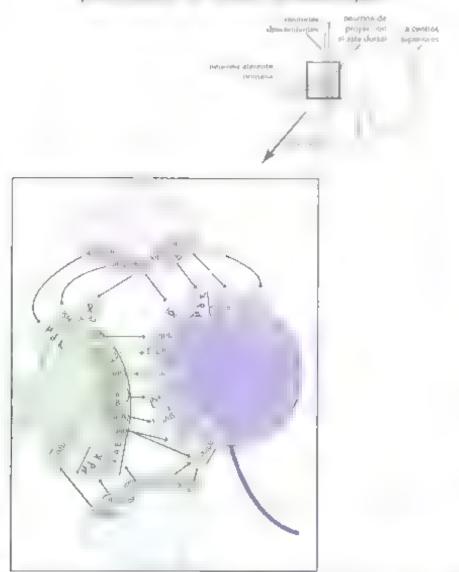
El término dolor metropático describe el dotor que surge del doño o la disfunción de alguna parte del sistema del sistema nerviose perdérico o centra, muentras el dolor normal (también tlamado dolor nociceptivo, que ha udo expuesto en la sección anterior) es causado por la activación de las fibras nerviosas nociceptivos.

Mecanismos perfericas an el dolor neuropático La transducción y conducción normal en las neuropas aferentes peraféricas pueden resultar "secuestradas" en los estados de dolor neuropatico para mantener la señanación nociceptiva en ausencia de un estimulo nocivo relevante

E. daño neuronal por enfermedad o trauma puede alterar la actividud eléctrica de las neuronas, permite una intercomunicación de las neuronas, e listica un proceso inflamatorio periférico que causa una "sensibilización periférica" En este capítulo, no nos detendremos tanto en los trastornos y inecanismos de sensibilización periférica sino más bien en los asociados a sensibilización centra

Mecanismos centrales en el dolor neuropático En cada punto principal de transmisión en la via del dolor (Figura 9-3), la señal de dolor nociceptiva essusceptible de madulación por los procesos endógenos: bien para distrituit la seña, o para amplificarla. Estoocurze no solo periféricamente en las neuronns afecentes primarias, como se acaba de presentar, aino también en las neuronas centrales en el asta dorsal de la medula. esputal, así como en numerosas regiones cerebrales. Los eventos del asta dorsal de la médula espuial ag entienden roejor que aquellos de las regiones cerebrales de las vias nociceptivas, pero el procesamiento del dolor en el cerebro puede ser la clave para entender la generación y amplificación del dolor central en trastornos de dolor persferico crómco como la estecartritis, lumbalgia, y el dolor per ferico diabetico, así como los sintomos físicos de dolor en los trastornos afectivos y de ansiedad así como en la fibromiatga.

Multiples neurotransmisores modular el processio ento del dolo len cimedia espiradi



Multiples neurotransmissanes modulan el procesamiono del dolor en la medula espinal. Esisten muchos neurotransmisores recepto el orienza indiante en el asia docara bas ne ura anismo provide a un resista indiante en el asia docara bas ne ura anismo provide a un resista indiante el pulpo el procesamio en el acta de la antique han ademan en ura una que anismo el antique de el debur moderno el procesamio en el acta de la antique han ademan en ura una que a ministra a entra una del debur moderno en el acta de el compositorio el procesamio el proce



Se cree que los sindromes de sensibilización. central "segmental" se producen chando estos cumbios plásticos ocurren en el asta dorsal encondiciones tales como el dolor del miembro funtasma teps una amputación. Este tepo de piasticidad neuronal en el asta docsal se denontria actividad dependiente o uso-dependiente, porque ve sere una activación constante de la via del dulor en el asta dorsal. La consecuencia de este espect contrato de dolor ilega a producir respuestas. exageradas (hiperalgésicus) o prolongadas a cualquier aput notivo - lo que en ocasiones se denomina "Wind up" así como respuestas dolorosas a los imputs habitualmente mocues (alodima). La fosforilización de receptores de membrina y canales clave en el basta dorsal parece incrementar la eficiencia sinaptica, y estableciendo en interruptor principal que abre el paso a la via del dotor y enciende la sensibilización central que actúa amplificando o creando la percepción de dolor. La puerta puede también cerrarse, tal y como se conceptualizaba en la reoria ciásica de la "puerta del dolor", para poder explicar cómo la estimulación inocua (acupuntura, vibración, roce, etc. } lejos de la localización de la lesión puede cerme la puerta al dolor y reducir la percepción de dolar en la lesión.

En la sensibritzación segmental central, una lesión per férica definida (Figura 9-4A) ex combinada con sensibilización central en el segmento de la medida espinal que recibe imput nociceptivo desde el área dañada del cuerpo (Figura 9-4B). Los ajudromes de tensibilización segmental central son, por tanto, estados "mixtos" donde la incursión de cembios segmentales centrales (Figura 9-4B) se añada a daños periféricos como lumbalgia, dolor neuropático periférico diabético y erupciones

cutàneas dolorosas de herpes roster (culebrillas) (Figura 9-4A)

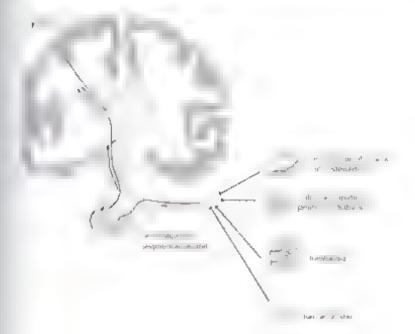
Se cree que los sindromes centrales de Still act adjeans, the Section of their a cambios plasifens que ocurren en localizaciones cerebrates dentro de la vía noctoept va, especia mente eu ditálamo y el córtes, en presencia de causas periféricas conocidas (Figura 9-5A) o ancluso en ausencia de acontecimientos desençadenantes identificables (Figuras 9-5B). En este caso de sensibilización central suprasegmental activada periféricamente, es como si el cerebro "aprendiera" de su experiencia de dolor y decidiera no solo mantener el proceso en marcha, sino también reformilo y hacerlo permanente. En el caso dei dotor que se origina centralmente sin imput periférico, es como aiel cerebro averigaara como activar sus vias del dolorespontáneamente. La interrupción de este proceso de vius cerebrales sensibilizados para el dolor y hacer que el SNC "obride" sus recnerdos moleculares podría ser una de las mayores oportunidades terapeuticas en la psicoformacologia actual, no solo porque esta puede ser una estrategia terapeutica para diversos estados de dolor neuropático crónico. Ial como se explica nous. sano también porque podria ser una estrategia viable. para tratar los hipotéticos cambios moleculores que subyacerian a la progresión de la enfermedad en una amplia variedad de trastornos, desde la esquizofrenta hasta iz ansiedad inducido por estrés y trastornoafectivos, e incluso los trastornos adictivos. Los estados que estarían causados por sundromes de dolor consensibilización suprasegmental central originada esel cerebro sin input de dolor periférico uscluyen la fibromisigia, el síndrome de dolor crónico generalizado. y síntomas de dolor lisaco en trastornos de depresión y ansiedad, especialmente TEPT (Figura 9-5B).

A . In de folor aged i par inde indiciones ne on o per en n

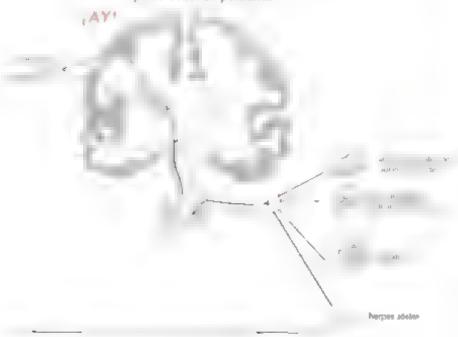


	10.00	4 1	4 30
Tr.		il.	
	п р		
L	447	11 %	
- 11	15.11	11	
11-12			
DOM: NO	F 100	di	-11
41	- In	-10	
211 111		10	ė ₁₁
1111-111111-1	11 11 11	· p	31.7
DE AIDM.	and to a	Borica -	21
· a - 11*	or one an	a diser	10:01
		11 11	
a P 10	- II	the of	4,1
0.000	71	de ma	
1 (1)	E4.45 16	if (r	-21
philosophia.	P :1 1 1-	11/1/45	11/15
60 000	0-131 d		
The H	2 IA44	31"	11 - 11
tests byone	se e enc	THE WAY	пачасная
6 II 31	4.0	4101.4	
5.1	meto	11 11	11.11
3 113, 11	4240 (1)2	14-64	- 4
he pe at	-91		

Desarrollo de la sensibilización segmental central y aumento del dojor



Dulor crónico con suprasensibilización segmental central a partir de lesión periférica



Suprasensibilización segmental central con origen en el cerebro

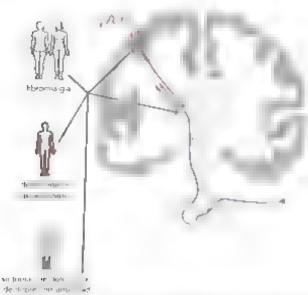


Fig. 1. 5 Semi-Marcion central suprasegmental. Los cambios plasticos en localizaciones cerebrales dentro do la via nociceptiva puedera producir loncibilita in 300 implio anive de calamno o do l'itex semilia. Éste cidiad destro de le creativas i en anna sobre la cidiad de la vial de na vien in el dena Alio militar en aciam a de eventos dose il administrativa i en Bilber en que este unican into esta deligio de stabbis. Omo la fibroni algia, el doto ciónico goneralizado y estistiamas dolorosos en la depresión y crastornos de ansiedad.

glic pectro de trastornos do literario y electrodad.

Un amplio grupo de trastotans superpuestos pueden tener fintentas emocionales, señomas de dolor físico, o ambos (hypers 9-6). Atroque el dolor en gusencia de suntomas mais la la color en estando mais en la suntomas.

neurologico y el dolor en presencio de sintemas emocionales. como un trasterno pasquiárneo, abora está claco que el skilor es un sintoma que pasede ser identificado en el ... ento meficiente de información dentro del circulo del dolor y se considera en gran medida el mismo sintoma. con los mismos tratarmentos ya neuera de forana aistuda o cotto la parte de una sene de sindromes (Figura 9-6). Ass, el dotor (Figura 9-6, a la derecha, puede ocurrir no solo por sa soin, sing tambiés concoentantemente con los sinjoinas entocional de trumor deprimido y ansiedad (Figora 9-6, a la requiserdo, y con los síntornes físicos de tatiga, essemnio y grobienna de concentración (Figura 9-6, en el mecio). ndependientemente de si el dolor ocurre de Jorgia aistada o cor samoinas adicionales concumitantes, emocionales o físicos, o en presencia de trastornos psignaltricos plenamente. spatenciacos como trastorno depresivo mayor, trastorno de ansedad generalizada, o TEPT (Figura 9-6, a la requierda). debe ser tratado -y los tratamientos son los mismos en todoej espectro (Flgura 9-6), concretamente IRSN y ligandos ot, 8, рег то мегет ная а сещентыйсям.

La filminuatgia ha surgido como da studiente dolorato. diagnosticable y tratable con sensabilidad en determinados. contox del organismo però sio patologia estructural en muscidos, heavientos o ar unha iones. La fibronnalgia es considerada como sus sundrome delocoso croti ico y peneralizado asociado a fatiga y sueña no reparados. Se diagnostica a gartir del número de zonas corporates donde el paciente siente delor (todice de dotor extendido, o WPI) combinado con la gravedad de los síntomas asociados (fauga, levantarse de la coma sin descurso, slutornas cognitivos violents statomata agentatacos) «Figura 9-7). Es et segundoingrando mas frecuente en las clanicas de retanatologia y quede llegar a afectar al 2%-1% de la publición, Annque los suntomas de la fibromadgia son crónicos y debititantes, no sonaccesaramente progresivos. No hay causa conneida y no hay una patologia identificable en los anusculos o artir daciones. Este sindrome puede descomponerse en sus símiemas (Higura-9-8), y establecer después la correspondencia con circuitos. cerebrues can an hipotetica mal funcionamiento , Figura 9-9).

¿Reducción de materia gris en sintéromes de dolor

Aigunos informes preliminares emiy alarmantes se enerque el dokor crónico podría induso e o na el esta de en el en el CPFDL (córtex prefrontal dossolateral) (Figura 9-9)

El espectro desde los trastornos del humor y de la ansiedad hasta los síntomas somáticos funcionales dolorosos



El espectró desde los trastomos del homor y de la ansiecad hasta for uniforme sonalitud funcionales fibilidos C¹ espectró de trastomos afectivos comprendo los institunos de humo ly de la austecad, mientral que la sendrome somalico licicional les la término utilizado para discribe trastomos como la fibriomalgia o el dolor créales generalizado. El dolor, aumque no es una caracteristica licia la a fibria la electrostica no especia de la comprendo la compren

Indice de dolor generalizado (WPI) para el diagnostico de la fibromialgia

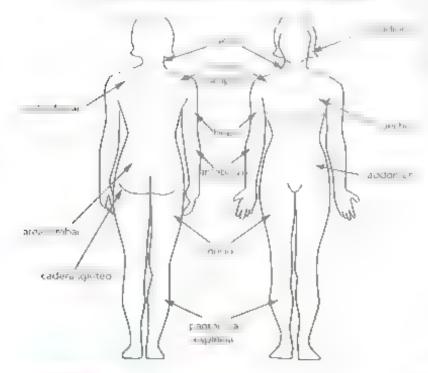


Figura 9.7 Îndice de dolor generalizado: WPD, sa fibrossetigia es sin sindrame de dolor quescatado entiguamente diagnosticado en husción de numero de zonas del cuerpo en an que el paciente simila dolor (indice de dolor genéralizado,

combinado con la gravedad de los sintomas asociados "latiga, desponar tin rigaranto, siminana, cognitivos y otros sintomas somáticos)

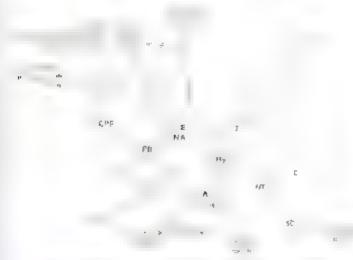


e Sin omas de filmemorinique Adema de documento atra en los centros de la companio del companio de la companio de la companio del companio de la companio del la companio

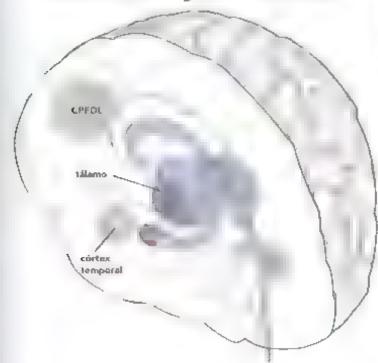
y contribuir así a disfunción cognitiva en determinados estados de dulor como la fibrormalgia (Figura 9-8) y la himbalgia. La atrofia cerebral se expone en relación con el estres y los trasformos de anisociad en el Capitulo 6 y queda ilustrado en la Figura 6-30. No seria porprendente que las condiciones estresantes que causan dolor, así como

el dolor que cuma malestar, enturneron implicadas en una posible atrofia cerebral y/o disfunción cognitiva en la fibromisigia y otros estados de dolor. El dolor de espaida cronico por ejempto, ha sido asociada e o canacias inducent ocia densione de la o atena y as prestur an ecanomica (Figura 9-10). Algunos expertos han hipotetizado que, en

Correspondencia de cada sintoma de fibromialgia con circuitos cerebrales con disfunción hipotetica



Pérdida de materia gris en el dolor cronico



A professor .4114 2116 an e ' p'us. medicina inter - II ansiesion di nicio nacioni il into-(T), mientras la fatiga férica está ligada at the supplied of the supplied of r fra canda aga cease 2 Stagenter dar great a mair tipor ganta d ediated the true true ое петры или принципальной для п Неи аптоложен ТКА до плиналючих marchi e qui tre pr e) hipotálama (Hy), el humor deprimido con la emigdate (A) y el cértes orbitofrontal, y la

Perdida de materia gris en el destor crimir i a reve in na in il que vi il di vicani indicionali vi il que vi il di vicani indicionali vi il que vi el mindo de agar a alimbia cerebrar Esperi in aman el hay o acor que me el mino per in di materia i di que a mino per el mino di dicionali vi di que el con el con el tempo en pacierno, un andicionali de docu. I onico pacierno, un andicionali de docu. I onico

an le fad con la amigdala

la fibromialgia y otros sindromes de dolor neuropático crónico, la percepción del dolor podría flevar al sobrenso de las neuronas de la CPFDL, a la muerte celular escritotóxica do esta región cerebral, y a la reducción del "freno" córticotalàmico en las vías poriceptivas. Tal resultado podría causur no sólo un motemento de la percepción del dolor sino también una disminución del funcionamiento ejecutivo, a veces denominado "fibro-fog" en fibrormalgia. En el Capatalo à termin espuesto cómo los asonialias del eje HPA dispotadanteo-priminia-sadrenal) relacionadas con estrés en la regulación de CRO ACTH-corrisol podrini estar asociadas con atrofia impocienpal (ner Figura 6-32), y posiblemente relacionado con una disponibilidad reducida de facing del crecumiento (Figuras 6-27 y 6-29). Las atteraciones en el factor del crecimiento podrían estar rejactoriadas con informes de reducción del volumen de materia gris en attidirentes de dolor crónico (fibromialgia y humbatgia), penuen diferentes regiones cerebrales (CPFDL, córtex temporal, y tálamo: Figura 9-10) a las notificadas para depresión (Figura 6-30). La materia gris en realidad podria aumentar en otras regiones cerebrales en estados de dolor cronico.

Aunque todavia prelimenares, estos avances sugieren unto consecuencia posiblemente estructural de la Sensibilización centra, suprasegmental (Figura 9-10) no distinta a la sospechada para depresión y estrés Figura 6-30). El procesamiento anormal del dolor las respuestas exageradas al dolor, y el dolor perpetuo podrato. Impotéticamente estar rejacionados con deficiencias en el circulto CPFDL y su regulación por la dopamina y aportauna explicación potencial para las dificultades cognitivas esociadas al dolor crónico, especialmente la denominada. "fibro-fog" en fibromialgia (Figura 9-8). Las anonia ias talámicas podrtan hipotéticamente estar relacionadas conproblemas del sucito y sucito no reparador observados. en sindromes de dolor crónico también "Figura 9-8). Asa, los síndromes de dotor crónico no solo causan dotor, sino también problemas de fatiga, concentración mental y sueño así como depresión y ansiedad (Figura 9-8). Las anomalias estructurales del cerebro relacionadas con un procesamiento ineficiente de información en áreas cerebrales que median estos síntomas (Figura 9-9) podrian exputar por qué estos diversos sintomas (Figura 9-8) están frecuentemente asociados a sindromes de dolor crónico.

SINAPSIS ESPINALES DESCENDENTES EN EL ASTA DORSAL Y EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

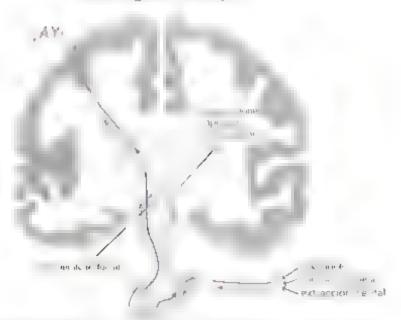
La sustancia gris periacueductal (SGPA) es el lagar de origen y regulación de gran parte de la inhibitatión descendente que se provecta bacia abajo por la médula espinal hacia el asta dorsal (Figuras 9-2). La sustancia gris periacueductal se explica en relación con sus conentiones con la amigdala y el componente motor de la respuesta al miedo en el Capitulo 8 y se ilustra en la Figura 8-9. La SGPA además integra las entradas de las vías nociceptivas y de las estructuras limbicas, tales como la amigdala y el cortex limbico, y envía señales a los núcleos del tallo cerebral y a la médula rostroventromedia; para dirigir vias descendentes inhibitorias. Algunas de estas vias descendentes liberan endorfinas, los cuales actúan a través descendentes liberan endorfinas, los cuales actúan a través

de la mayaría de los receptimes opioides pipiesimapticos (MIA Troibie la neuroteans: Bisto de las neuropias aterentea probarias nocicepticas (Aguras 9-2). Los receptores medicianes opioides pison uno de los blancos de los

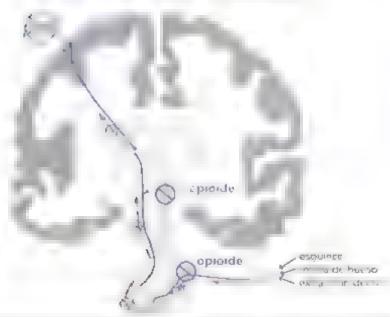
la SGPA (Figura 9-11). Curtosamente, el hecho de que las tibras Aß (Figura 9-1) no expresan receptores opioides p podrin explicar por que ins analgésicos opioides evitan las actuales sensorinles normales. Las encelalmas, que también actuan a través de los receptores opioides 8, son también anti-nucireptivas, imentras que las dinorfinas, que actuan en los receptores opioides 8, pueder ser tauto anti-ounso pro-nociceptivas. También es interesante que los opioides en general on solo no son mas efectivos para estados de dolor tieuropótico ermito que los IRNS o que los ligandos o, 6, sino que en muchos casos, como en la fibrocinalgia, na siquiera demuestran ser efectivos en absoluto.

Otras dos vias inhibitorias descendentes importantes se matestran en la Figuras 9-2. Una es la via noradrenérgica. medular descendente (Figura 9-12A) que se origina en el locter coerndeus (LC) y especificamente en cuerpos celulares. notadresérgicos en las partes inferiores (caudales) del centro neurotransmisor dei tallo cerebral (sistema celular latera, tegenestal moradrestèrgico). La otra via descendente importante es la via medulor serotomnérgica descendente (Figura 9-13A), la cual se origina en el micleo magno del rafe de la méduta costroventramedial y especialmente en los nucleus inferiores (caudajes) serotoninérgicos (el rufe magno. el rafe pálido y el tafe oscuro). Las neuronas noradrenêrgicas descendentes intilben la liberación de neurotransmuores. de las aferencias primarias directamente a través de los receptores adrenérgicos (t., (Figura 9-2), lo que explica por que la acción directa de los agonistas (x., como la cloradina, pueden ser útiles para aliviar el dolor en algunos pacientes. La serotonina inhibe los terminales oferentes primarias a través de los receptores postsinàpticas 5HT₁₀₀ (Figura 9-2). Estas receptores inhibitorios son receptores acoplados. a proteinas G, e influyen indirectionente en los canales rónicos para hiperpolarizar la termina, nervioga e inhifiar la liberación de neurotransmisión nociceptiva. La serotonina es además un neurotransmisor mayor en las vias descendentes facilitadoras de la médula espinal. La serotonina liberada en algunos terminales de neuronas aferentes. primarias en determinadas áreas del asta dorsal actuapredominantemente a través de los receptores excitatorios. 5-HT para aumentar la liberación de neurotransmisores de estas neuronas aferentes primarias "Figura 9-2). La combinación de ambas acciones servitamas, ancas, inhibitionay facilitadora, puede explicar por que los ISRS, con acciones que incrementan soto los niveles de serotomast, no son restimente útiles en el tratamiento del dotor, mientras que los IRNS, con acciones tanto sobre la serutorina como sobre la nomidrenalina, han demostrado ser efectivos en varios estados dolorosos neuropáticas, incluyendo el dolor de ta neuropatia diabética y la fibromialgia.

Dolor agudo nociceptivo

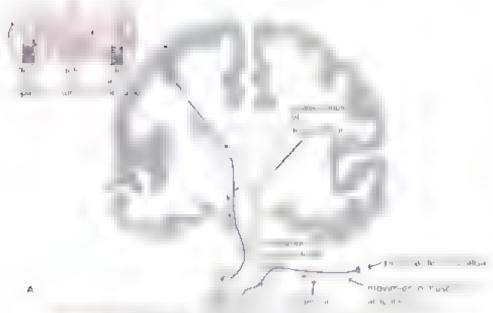


Zona anatómica de acción de los opioides

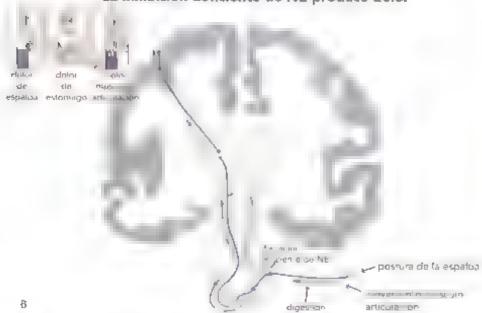


Dator aguifo portegitivo y opinensi in a recyclemento descendentes opineden se activan con initiaro o unhigro i invei pri hidratia neuroli antini una noi nepriva da el 38 à dona il o qui per nito al individuo escapar de cuanquini per gro inmodia o sin ser in prometido. A Aqui se muestra una seña nonceptiva de un daño periferico que esta unde mante fid, al se obre e interpretaga in un doto il a proyectiva de noi en antivada y portansi noi illa mante de insignita en un de la contrata de in opine en a tracción de noi en al tracción de a neurotransmissión noi contrata en la sustancia giris persecuerent al y portante reducir. Il provioción de a neurotransmissión noi contrata en la sustancia giris persecuerent al y portante reducir. El provioción de a neurotransmissión noi contrata en un a sustancia giris persecuerent al y portante reducir. El provioción de defau

Inhibicion de dolor descendente NE

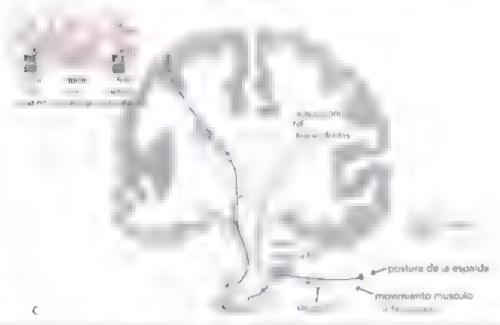


La inhibicion deficiente de NE produce dolor



the A F Neuronal descendentes notadionergicasly dotor. A Car neurons medicates descendentes notad enérgicas. No influence difference de tea comunant o combinar por la las afector de a constitue de descendentes de seu dorsa a creative de los eleptores adre regimen poste napiones. El luptore as somales de duerpo (por e), un respectora los masculasses o utal, mes o la digescon con su bunqueda de corebro y portanto importe que soar interpretadas como do os lass. B S laptitudo la descendente NE es deficience pour a los seculos esta el masculas seculos nos replaces de influente, in que poten latina de sevar o a nel los como la que se la comunidad de contrator de contrator de la contrator del contrator de la contrator del contrator de la contrator de l

La acción del ISRN estimula la robit ción del do or NE



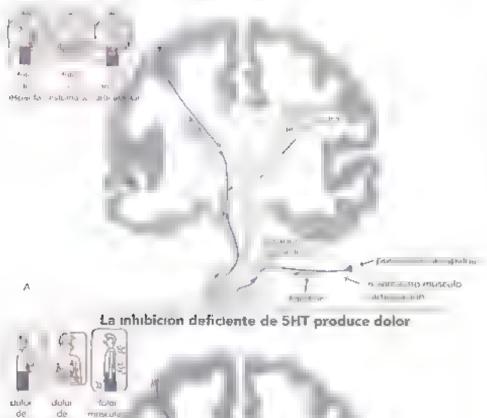
Potenciación de la infilhición noradrenargica descondento. Un inhibidor de la recapiación de seletament y noradrenalina (IRSN) sunde intromentar la neurotransmisión no la drein reliente en la via medular descondente del esta donal, y por tanto puede intermentar la inhibición de las señales corporates de moto que estas no lleguen al carebro y no se interpreten como dolor.

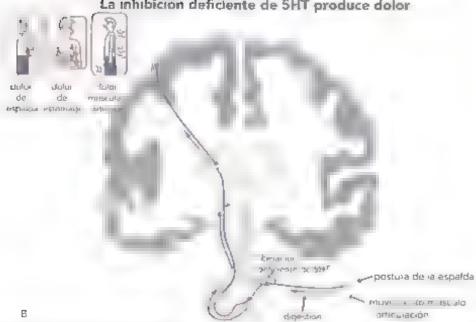
la inhibición descendente, principalmente por las viasserotomoérgicas y noradcenérgicas, está generalmente activa durante el descarsio y está pensado para actuar fisiologicamente para enmascarar la percepción de las señales oociceptivas irrelevantes (por ej., de la digestión, movimento articular, etc.) (Figuras 9-128 y 9-138) Una hipótesia para explicar por que los pacientes. con depresión o fibronialgia, o trastornos de dolor arter percibers et dine con ao no existe ringe signo obvio de trauma periférico es que la zahibición descendente puede no estar actuando adecuadamente para crimissoarar señales noch epityas, of thesa nes-Esto a a la percepcion del dolor de lo que es en realidad una señal normal, habitualmente ignorada (Figura) 9-12C y 9-13C). Si esta (phibición descendente) mon-in grea se potencia con un IRSN, las señales nociceptivas irrelevantes de las articulaciones, músculos y expalda en la fibromialgia y la depresión y de la digestión y el tracto gastrointestinal en el sindrome del intestino Britable, depresión y los trastornos de ansiedad son. hipotencamente ignorados una vez más, y, por tanto, nose perciben como dolorosos (Figuras 9-.2C y 9-13C). Los IRNS incluyen duloxetina, milnacipran, venlafazina. desventafaxina y algunos antidepresivos triciclicos (ADT) Los (RNS y los ADT se explican extensamente en el Capitule 7

La inhibición descendente también se activadurante el daño grave mediante señales nociceptivas cotrantes y en sanaciones peligrosas "confactivas" a través de las estructuras ambicas, provocando la liberación de péptidos endogenos opioides (Figura-9-11B), serotunma (Figura 9-13A), y noradrenalma (Figura 9-12A), Cuando esto ocurre, se reduce no solo la liberación de neurotransmisores nociceptivos en el asta dorsal (Figura 9-2) sino también la transmisión de inspulsos nociceptivos que suben por la médula espina. hasta et cerebro (Figura 9-3), reduciendo de ese modo la percepción del dolor y alividadolo para permitir escapaz de la situación sin que el daño comprometa el rend miento (isteo manediato (reducción del "jay!" est la Figura 9-3). Al volver a una situación de sepo adada la tacalitación descendente reen daza, a inhibición para result the equilibrium rependants la conciencia del daño. y forzar el descanso de la parte dañada (muchos "jay!" en la Figura 9-3).

El poder de este sistema es observable en humanos que perseveran con daños gravet en depoctes o en el campo de hacera. El complicar la liberación de opioides endógenos de estas neuronas descendentes inhibitorias (Figura 9-11B), ya que la activación de una respuesta placebo al dolor es reversible por el antagonista opioide a natoxona.

Inhibición descendente SHT del dolor





Plant V. A. Montonal descendences sprotomed glossly dofor. (A) as heuromed during moderntes servicional gloss (5-11) whicher contrarences a retividad en las neuros estados a predicipinamente a traves du los receptores \$447. (a) 6-40 suprime las señales corporates por los que servicios a los actualescenas o digestion que llegan a creatio y pou unto evila que sean interpretada como dicipretada. Esta combinido \$47 descendente en de metro cande no ser subservir para noma, ana las señales formadades estados por estados so que polorecalmente lestados por las políticas de la mestada de la mestada de la properción de la mestada de la presidencia de la properción de la mestada de la properción de la pro

La action del ISRN estimala la inhibition de idolor de SMT



F: 0.2.30. Porenciación de la inhibición seratem-nàrgica descendente. Un misbidor de la recapitación de seratem-noradirensimo (IRSN) puede pursente la ineutralista de seratemente que en la vivia de la la laboración de la entrada corporal para que no la la vivia de la laboración de la entrada corporal para que no la la entrada corporal para el la entrada corporal para la entrada corporal p

Estos son combios adaptativos en las vias del dotor que facilhan la supervivencia e incrementan el funcionamiento del individiso. No obstante, hay cambios mandaptat vos que pueden también apropiasse de estos mismos neccanismos para mantener el dolor mapropiadamente sin un daño titudar relevante, tal y cumo ocurre en varias formas de dolor nei ropático, desde la diapetes a la fibromialgia y otras.

ACTUACIÓN SOBRE LOS CIRCUITOS SENSIBILIZADOS EN ESTADOS DE DOLOR CRÓNICO

El dolor crònico puede perpetuarse como marcador de un proceso irreversible de semibilización dentro del SNC como un trastorno desencadenado por cambios moleculares progresivos debidos a una actividad neuronal anormal dentro de la via del dolor la veces denominado sensibi ización central. Cuando esto ocorre a nivel mediciar espinal o segmental, probablemente esté ligado a los diferentes neurotransmisores que se oberan alli: Lada meconismo de liberación del neurotransmisor requiere despolarización presináptica y activación de

canales de calcio dependientes de voltage, tipo N y tipo-P/Q (CCDV: Figura 9-14), a menudo acompañados ocla liberación de glutamato pero tambiéo de aspartato, sustancia P (SP), peptido refacionado con el geo de la calcitonina (CGRP) y otros neurotransmisores (Figura-9-2) Cuando esto ocurre en niveles suprasegmentales en el tátamo y en el córtex, está probabientente ligado para liberar principalmente glutamato a través de los mismos CCDV de tipo N y de tipo P/Q (Figuras 9-14 y 9-15). La idea es que una baja liberación de neurotranseniror. no genera respuesta de dolor porque es imuficiente para estimular los receptores postsinápticos (Figura 9-14A). Sin embargo, cantidades normales de liberación. de negroteanspissor provocan una plena respuesta nociceptiva al dolor y dolor agudo (Figura 9-14B). Hipotéticamente, en estados de sensibilización central hay una actividad exociceptiva continua que es excesivae innecesaria y que provoca dolor neuropático (Figura-9-15A). El bloqueo de los CCDVs con los ligandos re 6 gars period a o pregabalida. Egura 2 15B y 2 160 usbabe la liberación de diversos neurotransmuores en el asta dorsal (Figura 9-2, 9-15B, 9-17A) o en el tálamo y cortex (Figures 9-158 y 9-178) y ha demostrado per un tratamiento efectivo para distintos trasfornos que causan dolor neuropatico. La gabapentina y la pregabalina

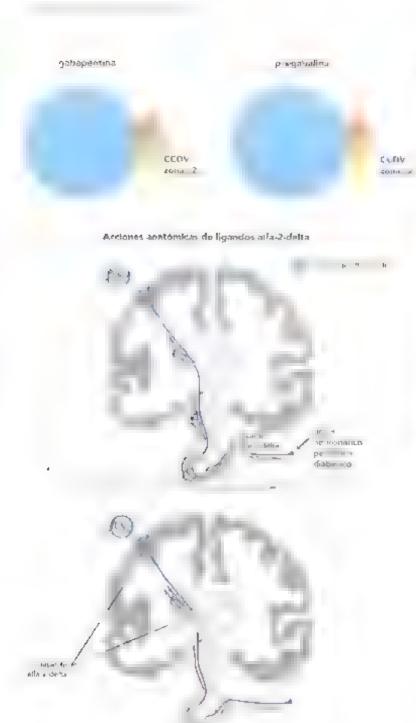
Respuesta al dolor subumbral sin dolor Plena actividad nociceptiva

Equila 3.7.0 Nocicepción dependiente de la actividad en vias de delor parte 1 dolor agudo. El grado de actividad neuronal no isceptiva en allias de de oliciter il an experimentarion de dolor aguno de potentira de actividad neuronal noticere in litura de sourcira en actividad neuronal neurona n

dolor agudo



Fig. Not dependente de la actividad en vias de idioir parte 2 dolor nouropatico. A Los potenciales de ancion ils de telephono instante profesi perdontenza de la lacia de la lacia de que ocerte llenar a la lacia de mais de via de la lacia de lacia de la lacia de lacia de la lacia de lacia del lacia dela lacia de lacia de lacia de lacia dela lacia del lacia del lacia del lacia del lacia del lacia del lacia dela lacia del lacia dela lacia del lacia del lacia del lacia del lacia del lacia dela lacia del la



progativalina Aqui se municipa lins intunos de las acumonas larmaccioques, la gabapoutina y la progabalina, dos aurocontesvos que samblem tancen casos en el color consenten Estos equentes se unbon a la subunidad a , à de canales de calciro dependientes de voltoje (CC.DVa).

Accounts attatémente			
dutosta	יטעוונ	h (ds	aufre
-	te skill u	10-11	
4.0	- 11	11 11	11 14
nive de	er alcor	Anticomo	रच्या
r-il	In It is		
Pet to de	411 >	- p - p	11
	0.5 00		
d d	n dip	-(-1	3
(Colling	- P. P. H	11 -1-11	51
ALIULIA C	that or	D 10 10	- 1
point of the	San dina a	2120 H +	
11 Hay (100)	ss - aplan a	A RELEASE	-FAITION
a nevel of	e asimpa	and come	
Company	2. 37 (195) — d	101 4	zahne
Diffe	A ILIAL G	vitale	-11
nation in	penthene	drugh-	entata.
glijalae	got renea	paul edu	1. 11 kg
deucor	SHIP IN BY	outal read	anglar
as of dol	E11		

(Figura 9-16) podrisa usurse más selectivamente a la contormación de "cana, abierto" de los CCDVs y de esta forma per particularmente efectivos en el bioqueo de estos canales que son los más activos, con una forma

de inhibición sujeta al uso (Figura 9-178, 9-188). Esta acción molecular predice mas afinidad para los CCDVs centrales sensibilizados que conducen activamente los impulsos neuronales dentro de la vía del dolor, tensendo

Acción molecular de los ligandos alfa-2-delta



Fit in Union de ligandos s_ele (A. El influjo de calció se nos cuando los camales de calció dependiames de voltaje de interesal no acción actual de la participación de cana abrorta del participación de cana abrorta y bioquesar au los canales mas activos. (C) Cuando los CCDVs se a que enformación de cana abrorta y bioquesar au los canales mas activos. (C) Cuando los CCDVs se a que conformación de canales mas activos (C) Cuando los CCDVs se a que conformación de canales mas activos (C) Cuando los CCDVs se a que conformación de canales mas activos (C) cuando los CCDVs se a que conformación de canales mas activos (C) cuando los CCDVs.

de esta forma una acción selectiva sobre aquellos CCDV que producen dolor neuropático, ignorando otros CCDV que no están abiertos, y, por tanto, no interficiendo con la neurotransmisión normal en las neuronas centrales envolucradas en el estado patológico del dolor.

El tratamiento del dolor, incluyendo estados de dolor Deuropatico, puede ser menos costosos cuando "se paga"

por auchantado, o por la rueros al principio del Riego. La esperanza es que el tratarmento precez del titilo: pueda anterferu con el desorrollo de estados dolocaros persistentes crónicos mediante el bioqueo de la capacional. de las experiencias dolorgais para dejar su propia impropta en el jistema nerviuso central al no permito el desençadenamiento de sensibilización centra. Así, los mecanismos por los que el suframento sintomático del dolor neuropático erónico es aliviado -como con IRSN o ligandos. er 5- también pudrian ser los mismos mecatatanos que podrían impedir ja progresión de la enfermedad a estados de dolor crónico persistente. Esta noción euge un tratamiento agresivo de los stotomas dolorosos en estos estados que teoricamente tienen so origen en el SNC, "aner apranaro asi el proceso de sensulauzación central antes de que desesu impronta de forma duradera en los circuitos afectados. Asi, la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y los sundromes somáticos funcionales pueden tratarse con IRSNvio ligandos et 8 para eliminar los sintomas dolorosos y de esta forma incrementar la posibilidad de alcanzar la remisión completa. La oportionidad de prevenir los sindrumes de dolor permanente o el empeoramiento progresivo del dolor. es una de las vazones por las que cada vez más el dolor está siendo considerado ana "constante vital" psiquiátrica que debe de ser abordada de forma ruttissosa durante la evaluación y tratamiento de los trastornos psiquiátricis por los percofarmacologos. Los futuros estudios de agentes apagents of partial of amount from the part from the present of the control of determine a et in hando de formal insignificas. latereses in the training as a reason of more than somargos Cogunales se nerovar his resultado francis lo que implica también la reducción de las recaidas, el desarrollo de resistencia al tratamiento o incluso la atrofia cerebral por estrés en estados dolomaos (Figura 9-9) y la ate madel hippicar, in puresties, in Ladornov affects to the ansiedad (Figura 6-30). Tratar de forma preventiva el dolor antes de que ocurta -o al rescatar el dolor sensibilizado y mediado de forma central sotes de que llegue a ser permanente- puede ser una de las más prometedoras aplicaciones terapeuticas de los inhibidores ducles de la recaptacione los iguados y 8 y esto hebrece ha evaluar los-

ACTUACION SOBRE LOS SINTOMAS SECUNDARIOS EN FIBROMIALGIA

elimi a mas deteruda.

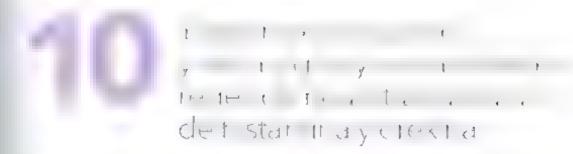
Hemos mencionado repetidamente la utilidad probada de los ligandos CC, S, gabapentina y pregabacina y los IRNS didoxetina, militacipean, ventataxina y desver afaxina para ratar los sintumas de dolor de la fibromialgia, pero estas dos clases no han sido estudiadas extensivamente en combinación, aunque se man juntos frecuentemente en la práctica clínica y pieden a veces dar una mejoría añacida para aciviar el dolor. Cada clase de fármaco

podera también ayudar en dixtintos e momas secundarios de fibromiatgia, de modo que la como sación de ligandos ocó con IICSN podrta aportar un mayo aleyto sintomático que en so uso aistado, acração ambos sonefectivos para el dolor en fibronnalgia. Los ligandos o: ó: pueden reducir los sintoroux de anaiedad en fibromialg (ver discusion en el Capitulo 8 y Figuras 8-17C y 8-18C) y para mejorar el trastorno del sueño de onda lentafibromulgia (los trustomos del sueño y su tratamiento se discuten con más detalle en el Capítulo 10). Los IRNS pueden ser atdes no solo para los sintomas. del dolor sano también para réducir los sintoinas de ansiedad y depresión en la fibromialgia (ver Capitulo-7 sobre tratamiento de trastomos del humor) y paratratar la latiga y los sintonias cognitivos asociados. la fibromialgia, a veces también llamados "fibro-frog (ver Figurus 9-8 y 9-9). Los problemas con las funciones. ejecutivat generalmente están también vanculados con un procesamiento de la información meficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), donde la neurotransinisión de la dopamica es amportante en la regulación de los circuitos cerebrales (ver Capítulo 4. sobre la esquittofrenia y Figura 4-17). Este concepto de la regulación doparminérgica de la cognición en el CPFDL y el paper de la estimulación de la neurotransmisión dopaminérgica para mejorar la disfunción cognitiva también se presenta en el Capítulo 11 sobre el TDAH. Jado que los IRNS aumentan las concentraciones de dopamina en el CPFDL (Figura 7-33C), ambién podrían niejorar los stotomos de fibro-fog en la fibromiaigia. Esto puede apustarse particularmente a, caso del IRSN. milnacipran y levornilnacipran, que tiene potentes propiedades de unión de recaptación de la noradrenalma en todas las dosts clinicamente efectivas (Figura 7-30) y 7-31) o para dosis más altas de los IRNS dulexet, na (Figura 7 29), veruafaximi y desvenlafaxima (Figura 7 28), que tienen mayores propiedades de bloqueo de la recaptación de la noradrenalista y est actúan para incrementar las concentraciones de doparinos en el CPFD1 (Figura 7-33C). Otras estrategias para mejorar elfibro-fog en los pacientes can fibromialgia incluyen los ituantes agentes usados para tratar la disfunción cognitiva en la depresión (modafinilo, armodafin 10, IRN comoatomoxetina, IRND como bupropión y, con precaución. ios estimutantes. Los IRNS, a veces potenciados conmodafinilo, estimulantes, o bupropión pueden también. ser útiles para los síntomas de la fatiga física así como la futiga mental en los pacientes con fibramialgia.

amecular triciclico ciciobenzajor na illas ayudus para el sueno como las benzodias epinas, liquioticos y tragodonapuede contribuir a anvia- los trastornos del suemo enfibromiałgiu. Tambier se esta recopilando evidencia. sobre la eficació del gamina histrosobaticaço (Gioxibato sódico) en la fibronnalgia fusados con muchacautela por el potencial de abuso y uso indebido). El GHR esta aprobado para la narcolepsia, potencia elsueño de onda lenta y queda espucado en el Caprolo-10 sobre el sueño (Figuras 10-67 y 10-68). En casos extremos, puede estat justificado el uso del GHB por experios para el tratamiento de casos graves y resistentes. al trasamiento de la úbromialgia. También se utilizanuna serie de anticonvilisivos distintos u los ligandos cu & Higura 9-16) como segunda linea en estados de delorneuropatico cromico, incluida la fibronualgia. Estos agentes probablemente actúan subre los canales de sodio dependientes de voltaje y parecen tener un inecantamo. de acción distinto a los agandos er 5, por lo que podríanser eficaces en pacientes con respuesta madecuada a los agandos ca, 8.

RESUMEN

En este capitato se ha definido el dolor y se ha explicado. el procesamiento de la actividad penronal nociceptiva. dentro de la percepción del dolor por las vías que van a as medula espinal y de alli al cerebro. Se ha tratado extensamente el dolor neuropático, incluyendo los mecanismos centrales y periféricos y el concepto de sensibilistación central. Se explica el papet clave de las vias inhibidoras descendentes que reducen la actividad de las neuronas del doiur nociceptivo con la liberación de serotomina y noradrena ina, mostrándose como la base. para las acciones de los inhibidores de la recaptación de serotomina y noradregalina (IRSN) como agentes que reducen la percepción del dolor en situaciones que van desde la depresión mayor a la fibromiaigia, pasando por el dolor neuropàtico periférico diabético, la lumbalgio. la osteografitis y otros estados refacionados, Explicarios el papel critico de los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDVs), estableciendo la base para las acciones de jos gara os y A minagentes que la amenaredine la percepción del dolor en la neuropatía periférica diabética, la fibromiaigia, los síntumas de dotor físico en depresión y trastornos de ansiedad, herpes zoster y otros estados de dolor neuropático. Finalmente, se presenta el espectro de situaciones que van desde los trastornos afectivos a los sindromes sumations functionales dologosos, punjendo especial énfasts en la condición de la fibronitalgia y sustratamientos psicofarmacológicos de reciente de santinto



hipmática 421
Benzodiacepinas (moduladorus alostóricos positivos del GABA_e) 421

Tratamiento del Impennio: Fármacos con acción

Fermacos Z (moduladores alostéricos positivos del GABA_a) 422

En este capitado ne realiza una revisión de la psicofarmacotogia de los trastornos del sueño y de la vigilia. Se rackaye una pequeña exposación sobre los statomas, los criterios diagnósticos y los tratarmentos que a su vez. pueden estar asociados con el origen del insomnio, de la sommolencia diturna excesiva o de ambos. Se hace una mention somera de las descripciones clínicas y de los criterios formales que strven para diagnosticar los trastornos del sueño. Para completar estos aspectos clínicos, se recorniendo al Jector la consulta de las fisentes habituales. de referencia. A lo largo de la exposición se enfatiza la telación existente entre algunos circuitos cerebrales, cun suster in anapasones a grantetal-tones que causan isomnio o sommolencia. El objetivo de este capitulo es proporcionaral rector las rideas subre los aspectus cliracos y biológicos que intervienen en el socióo y ce el estado de vigilia, conocer los fileción samos con los que se pueden alterar esos procesos. y or marchus ratapiner os puevos y actialmente en-Unvestigación pueden resolver los sintamas de inscendto y de sumnolencia asociados.

La detección, evaluación y tratamiento de los tras muos del sueño vigita se estar integrando rápidamente como parte de la valoración psiquatrica habitual. Los psicolarmacólogos modernos tienden cada vez más a considerar el sueño como una "constante vital"

Antagonistas duales de los receptores de la orealna (DORA) 423 Hi worth a serote more picos 4.24 A right of the or a consequence of a Armites strices y farmecocinéticas. El sueño, a mercad de los niveles farmacológicos 426 7 aramiera - Conducio delle dell'econorii 130 connotons, a moral est. Paya 4.1 Qué es la somnulancia? 430 Causas de la hipersomnia 431 Trastomos del ritmo elecadiano 435 Agentes promotores de la vigilia y tratamiento de la somnolencia diurna excesiva 440 Caloina 440 Anfetamina y Matillenidato 441 Modelinilo/Armodaliniio 442 Solrtamfetol, un IRD que promueve la vigilia 444 Profisar antagonis a Hi presimiphico 444 Olithita is sould y salcotopy a caraptex a 446 Resumen 448

psiquiátrica, razón por la que se piensa que conquier problema que se detecte en relación con el sueño requerira una evaluación rutinaria y un tratamiento santomático. Se trata de aigo similar a lo que se muestra en el Capítido 9 en refación al dolor, igualmente considerado como una "constante vital" psiquiátrica. Por tanto, los trastornos del aueño (y del dolor) gon tan importantes, tan frecuentes, y aparecen de forma transversal en tantos cuadros en psiquiatria, que su resolución «sin importar el trastorno paquiátrico en el que estén presentes» se considera impresendible para conseguir la completa remisión sintomática del paciente.

Muchos de los tratamientos que aparecen en este capitalo se comentan también en capitalos anteriores. Para encontrar más detalles sobre los mecanismos de acción de tratamientos del insommo que también son utilizados en la depresión de remite al jector al Capítalo 7 Para aqueilos tratamientos del insommo que comparten el mismo mecanismo de acción con los ansiolíticos benzodiaceptalicos, se ren le al lector al Capítalo 7 Para diversos tratamientos de la hipersonnia, especialmente con estamilantes, el lector es remitido al Capitalo 11 sobre TDAH, y al Capítalo 13 sobre abaso de drogas y uso y abaso de estimulantes. El contendo de este capítalo tiene carácter conceptual, no pragmático. El lector

deberà consultar manuales de immacutogia estandar (como Psu oformarcotogia Escacial de Stalib Guio del prescriptor) para obtener mas detalles sobre dosts, efectos secundarios, interacciones y otras cuestiones relevantes a la tora de prescribir estos fármacos en la práctica comica.



NEUROBIOLOGIA DEL SUENO Y DE LA VIGILIA

El espectro de la activación

Aunque muchos expertos se aproximan ai estudio Jel insumnto y de la summiliencia tratando de bascar. las alteraciones que las originan, otros muchos psicularmacólogos más pragmáticos consideran el insoranio y la somantencia diurna excesiva como shitumas clave presentes en muchas situaciones y que aparecen a lo a el de qui espectro que va desqui el estado de activación. on necessità de activación excesiva (Figura 10-1). Bajo este enfoque, una persona despierta, activa, creativa y concupacidad para resolver problemas, presenta un balance adecuado entre los estudos extremos de activación excesivay activación deficiente (funcionamiento cerebral basql en gris en la mitad del espectro, en la Figura 10-1). Conforme authenta la activación más allà de so normal durante el día, se para a un estado de hipervigilancia (Figura 10-1); și este uicremento ocurriese durante la noche, se habiaria de insommo (Figura 10-1, sobreactivación en el cerebro). Por ante desde una prispectiva temperanca el misori in puede. ser considerado como un estado de activación noctuma. encesiva, desde el que tratamos de desplazar al paciente que ao podece hacia el estado de sueño a través de la utalización. de sustancias hipoóticas (los fármacos concretos conacciones hippóticas se explican más adelante).

En el otro extrerno, cuando apareor una disminución en el nivel de activación, los síntomas pueden pasar progressiva activación, los síntomas pueden pasar progressiva activación del carello es sommolericia diuma excesiva, en el que se pueden sufrir crisis de sueño (Fagura 10-1, hipoactivación del cerebro). Desde la perspectiva del tratamiento, el sueño podría ser entendido como sia trustorno por estado de activación deficiente durante el día en el que los agentes que formentan la vigilia tratación de mover al paciente desde ese estado de activación pobre a un estado de vigilia donde el nivel de alerta esté cormalizado (los fármanos concretos que fomentan la vigilia se explican más adelante) (Figura 11-3).

En la Figura 10-1 de explica cómo era distoratón cognitiva en el resultado tanto de una activación debrera como exista en consonar, acono el becho le que las neuronas girantidales del córtes puedan estar "afinadas" optimisamente cuando haya que tealizar una actividad importante o "desafinadas" cuando no haya una actividad gira in entre a finada gira tente como el espectro de estados de activación está determinado por la actión de varios neurotransmisores explicados en los

parraios sigmentes (histantina, dopusertitunina y acetak oltha y aculu y-a
[GABA₁]. A veces, la sinua de estos circuños se conoce
con el nombre de sistema reficular acersador ascendente,
putes se sabe que trabajan de forma conjunta para
regular el estado de activación. Esto se explicó en el
Capítulo 5, con ilustraciones para histantina, dopamina
y noradrenalina en la Figura 5-14). Este mismo sistema
neu, útransmisor ascende ne es bloqueado en varios
puntos por diferentes agentes que consan seclación
(Capítulo 5 y Figuras 5-8 y 5-13). En la Figura 10-1 se
muéstra que aná activación excesiva puede superar el
misujunjo y llegar hasta el púnico, alucinaciones e incluso
psicosis abierto (en el extremo derecho del espectro).

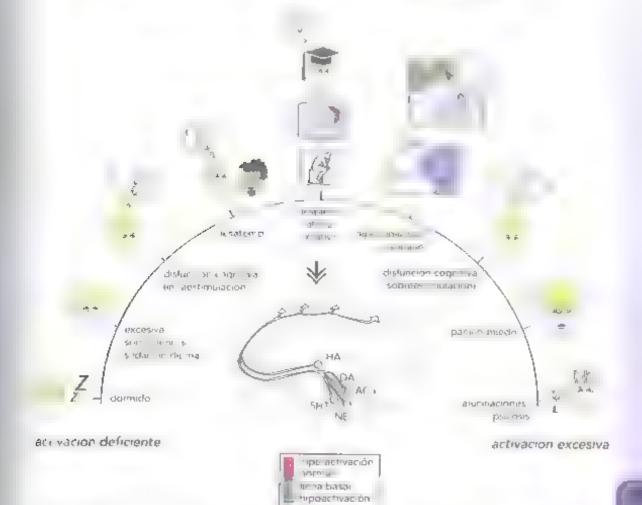
F STATION

La l'astamina es uno de los neurotransmisores. reguladores principales de la vigina y es el objetivo de muchos fármacos promotores de la vigilia (mediante refuerzo de la liberación de histamina) y promotores del sucho (antihistamonicos que bloquean la histamina en los receptores H1). La histamina se ocodace a partir del anaboscido histidina, que es transportado al interior de las genronas histantínicas y convertido en histamina. a través de la enzama historina decorboralasa (Figura-10-2). La histamina se moctiva con la actuación de dos enzimas secuenciales histamina N-metil transferasa, que transformu histamina en N-metil-histamina y MAO-B. que transforma N-metil-histamina en N MIAA (ácido N-metil indolacetico), una sustancia inactiva (Figura-10-3). Otras euzimas, como la diamina axidata, pueden también maccivar la acción de histumana fuera del cerebro. Hay que señalar que aparentemente no existe bombasic explanion a alab siation (se table la histamena se difunde amphamente desde su sinamis. como ocorre con la dopamina en el prefronta.

Existen muchos receptores de histamina (Figuras 10-4 a 10-7). El receptor postantiptico de la histamino (H1) es el más conocado (Figura 10-5) porque es la diona de los "antihistaminicos" (por ej., antagenistas H1) (ver a continuación). Cuando la histamina actúa sobre los receptores H1, activa la proteina G asociada al sistema de segundo mensajero que activa al fosfacidil mositol y el factor de transcripción cFOS, dando lugar ai estado de vigilia, de alerta normal y de actividad procognitivo (Figura 10-5). Cuando se bloquean estos receptores H en el cerebro, se interfiere sobre la función promotora de la vigilia de la histamina y de esta numera se puede producir sedación, somigolencia o sueño (ver a continuación)

Los receptores de histamina 2 (H_s), conocidos por su acción en la secreción acida del estómago y por ser el objetivo de múltiples fármacos antiulcerosos, támbién aparecen en el cerebro (Figura 10-6). Estos receptores postsinàpticos también activan un sistema de segundo mensajero de la proteina G con monofosfato de adenosins (AMPc), fusfocinasia A (PKA) y el producto genético.

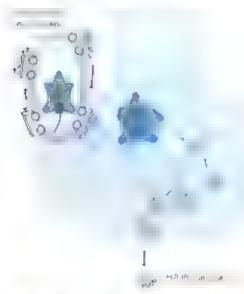
Espectro de activación del sueno y de la vigilia



Espectro de activación del suofio y de la vigilla. El retacto de activación valena alla del storphe estat desperito y descritido partecer e mai alla del suofio de avecado avecado de activación de las activacións en la retacto de el partecer e de vigil enta conde onada por a activido de inconerciamismes flave. HA doparena (DA noradrenames NE refrotorina de vigil enta conde onado por abutado por la licita y armiticalma. AC ha Civando se de un batonce adeciado en relicis estados en remos de pareño y de alema impresentado por la linea de una comisión de referencia de masse adecidado en relicis estados en remos de pareño y de alema de independente formamento de inconerción de una comisión de la civando de masse adecidades que precio al imprengiamen y como o menor pena a resultante de una comisión de activación en exercicida que nas pueden originarse distura aces cognitivas, palatico e multipo en la sos en en estado de activación en exercicidades contratos de activación de atendo de activación de activación de atendo de atendo

CREB. La función de los receptores H, en el cerebro todavía está siendo determinada pero aparentemente no purece está siendo determinada pero aparente con el estado qualerta.

Existe un tercer receptor de histamma en el cerebro que se fia la receptor 1 de guras () la las receptores le histamina tipo 3 son presmupticos (Figura 10-7A) y funcionan como autorreceptores (Figura 10-7B). Es decir, cuando la biatamina se une a estos receptores se produce un descenso de su liberación (Figura 10-7B). Una novem sa aprox macion de los farmacos para promover el estado de alerta y las funciones cognitivas consiste en bluquear estos receptores de histam na y permiter de esta forma que la histamina actúe en tos receptores H, para producir los efectos deseados (ver a continuación).

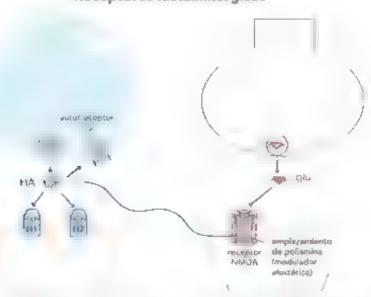


Producción de histamina, a libitina le inter ser de la ciliada el militar de obracalistes anticas de militar de obracalistes de militar de obracalistes de militar de obracalistes de la enama historia decarbos, aun (MDK). Una la militar a missa a rot amora auda un da en volta decarbo de decarbos de decarbos de militar de la composición de decarbos de decarbos.



furnimación de la acción de la tragante a actionada de la compositiona introcedada monte de la considera en la considera en la considera en la considera en la considera de la considera del considera del la considera del l

Receptores histaminérgicos



F. 3.4. Receptores histaminérgicos. Aqui se munstran los recuprores de histansina que regular su naturajorarismistón cos receptores de la tamina 1 y 2 son de familia de la mina las que las el aptinal la familia de unión a la histantina en los receptores NMOA (puede actual de el lugar de la posamina que actual como modufador aloisténico.



procegnit vo alorta

Receptorés de listamina 1 Toundo la histamica de la france produce de la devalue la mua de la france archiva a proferra se que pluduce losfatoté mostol y el factor de transcripción cFOS. Así so pinduce el estado de vigilia y de aferte norma:



Receptores de listament 2 cos empresos de les armina 2 M m en ressente anterente propriente en el cerca o Civancio a hi vincio se una a con una vies de les civantes de la cerca del la cerca de la cerca del la cerca de la cerca del la cerca de la cerca de la cerca de la



Figure 19-7 Receptores de his assura 3 de les le la de la de historiera de historiera de historiera de historiera de la postar de la lacella de lacella de la lacella de lacella de lacella de la lacella de la lacella de la lacella de lacella del lacella de lacella de lacella de lacella de lacella del lacella

A an open of the o

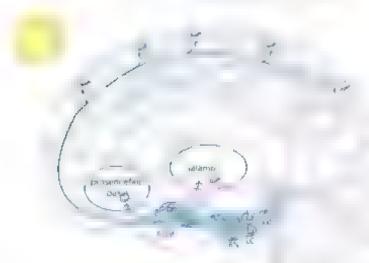
The many of the state of the st

Self and deliberar drains y some populations can has the ages pure deliberar deliberar

'Her	la .	11 11	It to the
# (1 - -) (-) (-)		4 4 20 4	3
if	ıl	111	
· · ·	1r	. 11	11
at IL		1	
t ng a pe	- 11	QL s d	6
ranto are fusting	141-15 1141 E	1847	Mplu pl
314° 3° 5 100°	£ ,	"Fagge of	Thir .
got mulacing and	1 (5 1	or produce s	
2008 N745-1-4016	PEN L	No ILEL	a abana jag
4 10 10	4-4000	- 114 - 11	n de.
4. e.u.	11	· .d	Į.

The section is northernored process of the colors of the section o

El circuito de la vigilia. Histamina



Provincements his ammonguess y virgilla. En el cerolaro la listamica esia ordina do una amenina por le li ar directo e in en appare la NTM qui hi portatamo Deside et N. M. las nelle mas his ammonguessi le propertion a descriptionas ce les nifos inclinational descriptional est en apprehensaria est preferencial es productional descriptional est establica e

PPT 3' numer eginenvales peduncu-apontinos y laterochassies

Rha a circular e condition.

PMI attraction a vec steroi

ATV a restriction a vec steroi

ATV a restriction and steroi

- x n a

Las neuronas de oresma/impocretina se localizari en las reminente en ciertas arens imporadamento (á en imporadamento lateral, área periformical e impotadamen posteriori) (Figura 10-9). Estas neuronas impotadamentos degeneran en una condición llamada narcolepsia en ora condición llamada narcolepsia en ora condición llamada narcolepsia en ora transferiada por la incapacidad de estabilizar la vigilia por tanto, ataques de sueño durante el día. La perdida in estas neuronas provoca la incapacidad de producción de directos y nu liberación en vias posteriores en los centros neurotransmisores promotores de la vigilia y, por tanto la roba de estabilizar en de la minoreción se presenta mas adelante.

Las petaronas de orexina/hipocretina del hipotalamo producen dos neurotransmisores: la orexina A y la orexina B, que se liberan desde sus proyecciones petaronales en todo el cerebro (Figuras 10-9 y 10-10), pero especialmente en los centros de neurotransmisión monorminergica del trosco cerebral (Figura 10-9). Las acciones postsanápticas de las prexanas son factuadas por dos receptores flamados orexina 1 y prexina 2 (Figura

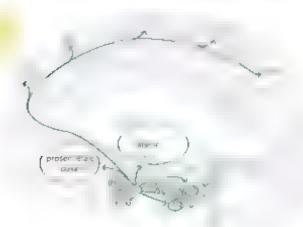
(11) La orexina A es capaz de interactuar con ambos receptores, mientras que el neurotransmisor orex, na B se une selectivamente al receptor de orexina 2 (Figura 10 11). La unión de la orexina A al receptor de orexina I provoca sin sumento del calcio intracelular y la activación del intercambiador de sodio/calcio (Figura 10-11). La se ido de la orexina A o B a los receptores de orexina 2 conduce a un aumento de la expresión de pos eccuptores.

de glacumito Menetil D-aspartato (RMDA), asi como ta mactivación de los eguacios de potacio de recibicación mierra regulados por la protezas G (GIRK) (Figura 10-1)

Además de sis papel en la escabilización de la vigilio. se cree que las orexinas también regulad la conductaalimentaria, la recompensa y otras conductas (Figura-10-12). Durante los perrodos de vigura, las geuronas de orexina/hapocretina están activos y son est muladas conuna frecuencia tónica para maniener la activación, pero cuando se les presenta un estímulo, ya sea externo, como un factor de extres des que se puede escapar la internacomo los giveles elevados de CO, en sangre, las neuronas de orexina muestran ana patrón de estimulación fásica. de rataga más rapido (Eigura 10-12). Esta excitación de las neuronas de hipocretina/orexina conduce a una mayor activación no sulo de la orexina, sino de todas las demas áreas cerebrales que la orexina estimula, lo que hipotéticamente a su vez de lugar a la ejecución de respuestas conductuaies apropiadas como la obtención de una recompensa o la evitación de un posible pel gra-De este modo, el sistema hipocretina/orexina no sólo interviene en la vigina, sino que también facili o comportamientos moi vados y orientados a objetivos como el aumento de la ingesta de alimentos en respuesta. al hambre (Figura 10-12)

Los receptures de orexina. Ese expresan en grasmecias en el mira derantes noradiente gras resolutados

El circuito de la vigilia: Orexina



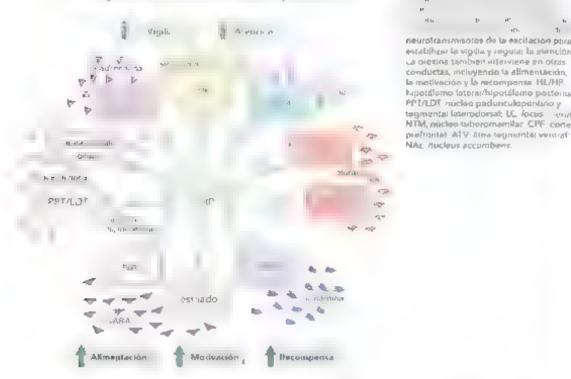
Obsessablepaceratura y la virgina Prima de la viri o que ma ambigo flamado digere estra a los sun do por elubra flamado en elemportalizado de contrar e en elamportalizado a contrar e en elemportalizado de la digerente para la materia de la digerente para la materia de la digerente para la contrar de la digerente para la como processa a varia sidades entrarios entr

with tend

Pp' in expressive performance affiliations with a second composition and a second composition with a second composition of the second c

unero a lapra e e a-

Proyecciones de orexina/hipocretina



neurotramimoros de la excitación pura establikan la vigilia y regular la atencios a organa tambien villerviene en oldas. conductes, incluyendo la alimentación, le metivación y le recompanse HL/HP. Espotálamo lateras/hipotálasno postessor PPT/LDT múcleo padanculapantino y tegmental laterodorsal: LC, locus -engines HTM, núcleo tuberomembar CPF coneza

NAC Hucleus accumbient.

que la prexina 2 están fuertemente expresados en el núcleo hasammergues moden tuberomanular (NTM). Se cree que el efecto de la orexina/b.pocretina sobre la vigilia Be debe en gran medida a la activación de las neuronas. histaminérgicas del NTM que expresan receptores de orexima 2. Sin embargo, los receptores de orexina y las paint immession in minute that the relief to resorte excitations. lincen que las oceranas estén idealmente situadas para regular la vigilia de forma indirecta por sus efectos en la multitud de neurotransmisores de la excitación (véanse las Figuras 10-13 a 10-16). Por lo tanto, las orexinas pueden ser no tanto neurotransmisores de la excitación que causan la vigilia, sino que servirian para estabilizar la vigilia al interactuar con todos los neurotransmisores de la viguta (Figuras 10-10 y 10-13 a 10-16). Por ejemplo, as acciones de la orexina para mantener ja vigilia y ia atención podetan deberse a la estimulación de la acetilostina desde et prosencefulo basat y tos atácleos: tegmental pedanculopontino y laterodorsal (PPT/LDT) diagura 10-13), la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral (ATV) (Figure 10-14), la liberación. de noradrenation desde et locus coeruleur (LC) (Figura 0-15), liberación de serotonma desde los núcleos del rafe-(RN) (Figura 10-16) y liberación de histamina desde elnúcleo tuberomamilar (NFM (Figura 10-8), ¡Vaya.

Cuando los unpulsos circadianos, los impulsos homeostáticos y la oscuridad actúan conjuntamente. al final del dín y eo la oscuridad, los niveles de oceana son bajos, la vigilia ya no se estabiliza, y se favorece el sueño desde el área preóptica ventrolateral (POVL) conla neurotransmisión del ácido y aminobotícico (GABA). (Figura 10-17), con lo que se inhiben todos los centros neurotransmisores promotores de la vigilia (Figuras 10 8, [0-13 a 10-16]

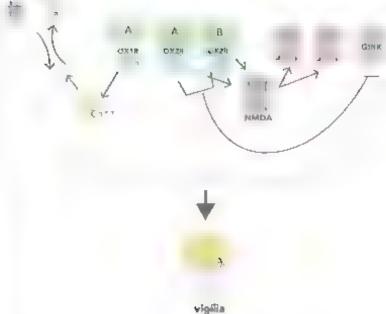
Vius de activación y sueño para el ciclo. sveno/vigilia

Hemos indicado que hay una multitud de neurotransmisores implicados en la regulación de la excitación y homos ilustrado sos vías en las Piguras 10-8, 10-9, y 10-13 a 10-17. Esta regulación da gar a un ciclo diario de sueño y vigua mediado por los impusos opuesios: el impulso hameastatico del sueño y el latgudso circadiano (Figura 10-18). El impulso homeostatico del sueño se acumula a lo largo de los periodos de vigalia y luz y se opone al impulso circadiano de vigilia,

Cuanto más Itémpo esté despierto un individuo, mayor será el impulso homeostático del sueño. El umpulso horgeostático del sueño depende de la acumulación de





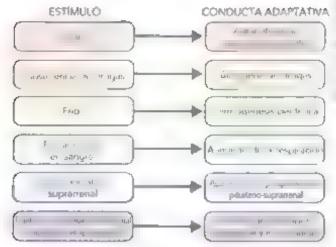


vigilia para estabilizar el estado de vigilia mediante el aumento de la liberación de otros neusotransmisores que il con acren la vigilia. Durame los periodos de luz, la los amentos se la considere macion laboratoria en las neuronas del córtex y en el área preóptica ventrolatera, inhibiendo la liberación de GABA (Figura 10-8). La lus umasa del núcleo inberomano la tranbién estimula la liberación de orexina del hipotalarno lateral, así como

adenosina, que aumenta a medida que la persona se caosa con la fatiga a lo largo del el día, y finalmente conduce a la sies ribilitación de la leta a medida y finalmente conduce a la la laboración de GABA en el circuito del aucho (Figura 10-17), facilitando el micio del sueño.

El impulso circadiano de la vigilia, mediado por la luz que actúa sobre el rúcleo supraquiasmático, estimula la liberación de orexina como porte del circuito de la

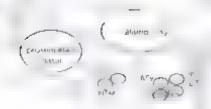




	New	4 4 44	
11 -11	It.		
GIF	0.05	11 51	
	. 11	p	lı .
C P P	di-	- 1	11.
	0.00	101.1	
ч		- 4	- 11
alt re	-1	0 - 0	0 110
100 - 9	15.54	0.45 (407)	15° 171
05.0	ende	410 -	41
e it it	pt the	1-	
1640 T	41 .	4.1.	- 9
(35)-9	di saliqi	10.50	-11
dar Distance	Minipage of p	an n	- 1/
1	1111 11	9 .	11
actions	in whidreds.	cerebrolos	E QUH
espire -	01 Jun 6	a ordere.	00
-oh n	0 p = 1	v ph	* 141
[] I	ar Hika ar	full at its	4- 4- 11
to Steam	Ib.		

El circuito de la vigilia. Acetilcolina

Prayectiones de pseds sina y vigilia - a idirerar darde actificationa diside al prosincelato basel hagailas areas conticatos y descellos Areas do to austress medicino a grantine y regiment a interesco a 1971 -> baron il alomo se la scotto è al ligita ka Grenna migno, retina puede estabili la la vigilia mediante la regularior de la er il accon termane i offica y 5 il heufutiansmisores de la excitación)



& acetilcolina

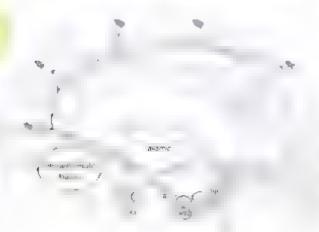
of the elements of the second of the second

Facilities to the Schiller

Pt / una per a vera literati

A. 7 area eigener las ventras

El circuito de la vigilia. Dopamina

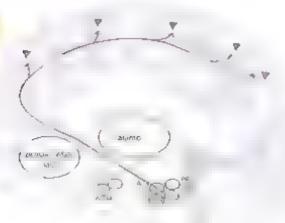


w tene to the property of the

We drip a mina

will the reconstruction of the reconstructio

El circuito de la vigilia: Noradrenalina



in Proves transhipe de storau resellina y styphin un storau un de norad enalma deude el foru i pervieus. Ci foru a areas inde ale seta asociada à la sispina qui mannallique estas punde e datallizar la sigli a el avés de su regulación de la noradrenalina y otro inenotrarismistres de la activida el activida

▼ noradronalina

Est les le desprésables neutres distribution et à étale appropriée neutres distribution et à étale appropriée à l'étale le la communité de la communité des la communité de la communité des la communité de la communité des la communité de la communité des la communité de la communité des la communité de la communité des la communité des la communité des la communité d

5 HH S HHD W

· 1000 4 - 1100 1 000 4 6100 1

El circuito de la vigilia: Serotonina



Púls hacia el procenció allo basal y el talamo esta asociada a la siguia. La oroxina/hipotrefina punde estabilizar el piglia modiante si regulación de la serrosama (y otros neurotraminores de la aceivación).



S serotonina

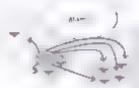
LC locys convoleus PPT/LDT rédictes tégmentales pédunculopantinos y reterodorades in nuccer sonte in la companyance in the companyance of the

El circuito del sueño



A so at a grant at ever at

Figure 10-17 Lis proyectiones
GABA y el autor F. ABA and Inand the expensive process of
ethics of proposition to a concept
tellor of proposition to a concept
tellor and emission MPT to the independent of
tellor and emission to some All and procontrol on aroteon in some All and procontrol on assess regiones in economics
quo promiseren la regilia, el GABA
puede inducti el laccina.



C considerations

is high action of the acti

ABA-) 🕶

Procesos de regulación del sueno

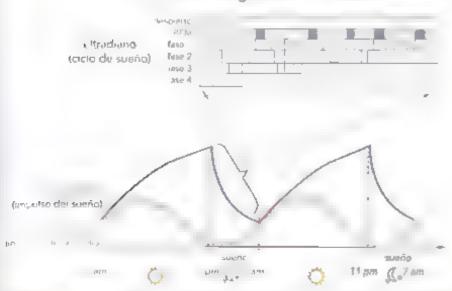


Figure 10-13 Procesos de regulación del sueño. Aqui se especian varios procesos que requisival la instala indicada por la que en la actual de la contra de la composición de l

del área periférica y el hipotálumo posterior. Luego, la orexina tiene una serie de efectos en caderia.

- La orexina induce la liberación de acetricolina desde del prosencefalo basal en las áreas corticales y de los micleos peduscialopontino y tegimenta, laterodorsal en el talamo (Figura 10-13).
- La orexina también provoca la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral hacia ais áreas corticales (Figura 10-14).
- La orexina estamuia la liberación de noradrena-na desde el locus cueruleus hacia las areas corticules jugara 10-15).
- Por ultimo, la orexina también estimula la liberación de serotomna desde los núcicos del rafe hacia el prosencefalo basal y el tilamo (Figura 10-16).

A continuación, cuando la luz se atenda la noradrenalma del toma cuertituas y la semitonina de los trácleos del rafe se acuminan y se liberan en las neumona det e persiamo late a los evocando una ne realimen action nega, ya que inhibe la liberación de orexina. Sin orexina, la vigilia ya no se estabiliza, y el POVL y el GABA soman el refevo y suprimen todos los neurotransmisores de la excitación (Figura 10-17). Así, se facilita el sueño y se ingrega melatonina por la noche en la osciaridad. Luego el ciclo se repite cuando el descanso restablece

el impulso homeostático del sueño y la luz activa los neurotransmisores de la vigilia.

Gelos ultradianos

Además del ciclo diario de sueño/vigilia (Figura 10-18) también existe un caclo de sueño ultradiano (véase. el recuadro de la Figura (0-18; este ciclo ocurre más) rápido (ultra) que un dia [dian] y por ello se denomina ultradiano). Un ciclo completo de sueño ultradiano (no REM [movimiento ocular rápido] y REM dura aproximadamente 90 minutus y se produce de cuatro. a cinco veces por noche (Figura 10-18, recuadro), Las etapas I y 2 del sueño constituyen el sueño no REM. ntientris que las etapas 3 y 4 del ciclo de queño formanparte del sueño más profundo, de ondas lentas. Durante el periodo de aueño normal, la ducación del sueño no Richo se reduce gradua, novacia o or large loc to noche mientras que la duración del sueño REM aumenta. El sueño REM se caracter/za por una actividad más rápida. en el electroencefalograma (EEG), similar a la que se observa durante los períodos de vigara, enovimientos oculares, parácists de los músculas periféricos y una pérdida de tono muscular llamada atonía. Es durante tafase REM cuando se producen los sueños, y los estudios de tomografia por emisión de positrones (TEP) han demostrado la activación de el tálamo, el córtex visual y

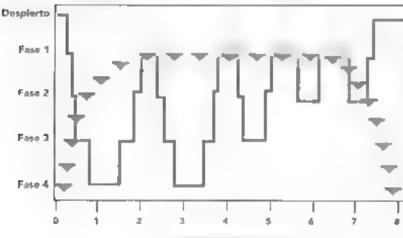
as regiones ambicas acompañado de una reducción del asembolizato en otras regiones como la cortex preficiental dusolatera, y el cortex parieta, durante el sueno (titi). En combio, hay una actividad cerebral reducida durante el sueno no REM

Los neurotransmisores y el ciclo ultradiano doi suoño. Lox neurotransmusores (Figuras: 0-8, 10-9 y 10-13 a 18-17) no solo desempenan un papet en la regulación del ciclodiació de aneño/vigilia (Figura 10-18), sino también esla regulación de las distintas fases del sueño con el cicloultradiano del suego (véase el recuadro de la Figura 10-18). Así, los neurotransmisores fluctúan no solo aobre una. base circadiona (24 horas), sino también a lo largo de las distintas fases del ciclo del sueño cada noche (Figuesa 10-19) a 10-22). No es de extrañar que el GABA esté «encencido» toda la noche, aumentando de forma constante durante las printicals mass accounting a stable as imported give in for au constante antes de que uno se despierte (Figuri 10-Tampoco es sorprendente que el patrón de la orexina. sea exactamente el contrario: es decir, los níveles de presinadisminuren constantemente ducante las primeras horas de sueño, se estabilizan y luego aumentan de forma constante antes de que uno se despierte (Figura 10-20). El patrón de los otros neurotransmisores depende de la fine del sueño (Figuras 10-21 y 10-22). Es decir los niveles de acetileolina. fluctúan a lo largo del cido de sueño, alcanzando sua myeles más bajos durante la fase 4 del sueño y alcastzando. su máximo durante el sueño REM, trazando los altibutos entre la fase 4 y la REM en cada cudo (Figuro 10-21). Por otro lado, los naveles de dopamina, noradrenalina, Serotonina e histamina investran una tendencia diferente Todos ellos actúan juntos para alcarear su mártimo durante.

sheho y estan en su nivel nias bajo duraste el e ac + EAI (Egura 10-22)

"For true hay true dont in "Ya dont ire cuando muor Todavia hay mucho debate sobre el proposso del suem-Algunos proponen que el sueño en exencial para el crecimiento suráptico, mientras que otros sostienen que el sueño es necesarlo para la poda sinaptica (Figura 10-21). Independientemente de cuil de sas hipotesis o combinación de ambas- sea más acertada, cada vez es más evidente que las alteraciones del caclo de sueño. vigita lienen un efecto periudicial en una miciada de funciones fisiológicas y psiquiátricas. Además de los costes económicos de los trastornos del sueño/vigilia, per de enfertnedades cardiometanolicas, el càncer, so e or medades mentales y una peur cultidad de vidaen general ammentan coundo se altera el cudo de sueño/ vigilia (Figura 10-23). Las alteraciones del sueño/vigilia pueden tener profundos efectos en el funcionamiento cognitivo, incluyendo alteraciones de la atención, déficits de la memoria y la ancapacidad de procesar nueva. minumo nei (Figura 10-24). (Figura 10-24). De hecho. Tangent de remaction de agents de la laction long à del sueño (es decir, 4-5 horas por noche) reperente esdeficiencias cognitivas equivalentes a las que se observarcuando se produce una intoxicación etilica. Tanto el sucño REM como el no REM pareceo ser esenciales para un funcionamiento cognetivo óptimo, ya que el sueño REM modula la consondación de la memoria afectiva y el sueño no REM es fundamental para la memoria deciarativa y procedimental. En el plano neurobiológico, hay pruebas de que la alteración del ciclo de sueño/vigida afecta a la neurogénesis del hipocampo, que puede explicar en parte

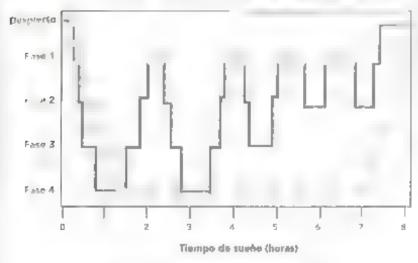
Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo del sueño: GABA



Tiempo de sueño (horas)

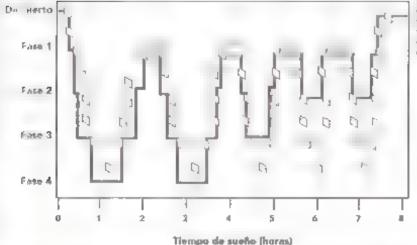
Figure 10-19 Misseles de GABA a lo fargo del ciclo del sumio.
Los avvelos de neuros ansensoses fluctuari processor i qui a l'estaparen de neuros rensistrativo de aumentais de forma constante durante as procesas roma de sues o le estato carri y trego desmonayem de forma la carta de alemanyem de forma de la carta de line anome de suprinte.

Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo de sueno. Orexina/hipocretina



elpadamente durente la primera hora de sueño, se establican y luego aumentan de forma constante antes da que uno sa déspirate

Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo del sueno: Acetilcolina



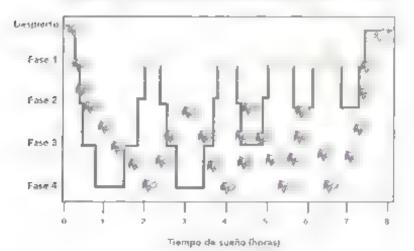
Ally in join for the month of an artificulties and in join for the month of the contract of the month of the contract of the month of the contract of the cont

los efectos conductuales de las alteracaques del caço de o unuo esgua sobre la cognición

In os anamos años, se ha generado un gran
una esta no ecta els neste de político el político
a atometado cos, como la pianetes de Lipolítica
a abesidad laigua (10-25). Aonque abavia se
a poor e mucho, se na demositade la el alteración
co sue io inglia alterar a ros neces e replantes
a las suscaneras antirexicas la oblidaras del apetido.

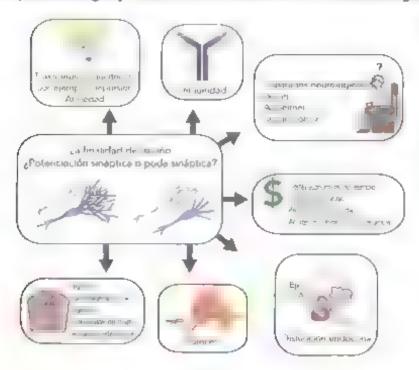
s a hormona operarenti a l'estimulante del apet to). Il gura 30-75 il stos calinous conducer a l'a motabolismo distribución de la l'isolota falglucisa y its lipit de estribusión de la l'isolota falglucisa y its lipit de estribusión a su expresso que entar el ripisgo de obsenado diabetes y el remodades cardiovascarias. Ademas se ha demostrado que un condet succión, viglica alterado atesta a las fluctuaciones naturales de articolota lates mai los que pue la favorece la moterancia a la glucosa y a obes acid.

Niveles de neurotransmisores a lo largo de, ciclo de suevo dopamina, noradrenalina, serotonida e histamina



nom 10:22 Niveles de monoumina a lo largo del ricto de sunha Los niveles de leurostransmiscres fluctuan a la sargo del racio del sunno cat monomina, aerotonica e la familia astán de sunho del sunho del sunho del sunho de la compositorio de la sunho de movementos oculares répudos (RFMI) y elcontest su máximo nivyl durante la fame del sunho del sunho.

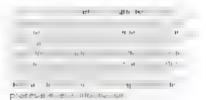
Epidemiologia y costes de los trastornos del sueno/vigilia

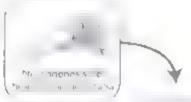


Custos da los lascomos de sugriço vigula la life accones del in the large vigit a plueder when professionals rose a salusafisora y mental de de una pe aputitiva. neuropatoroly a la sie lipilion de lueno puede aforação a potential a surface y dia ia popalkinaj tida El sijerio. asserado de manera, rome a control ourse as at senger de outermenances and later franco-work and remember at solution y cani er las como alteraa 5 mileo ensuredinge a ye in on mar Ear APA age Siporafámico pitultario admirali

Sueño y cognición

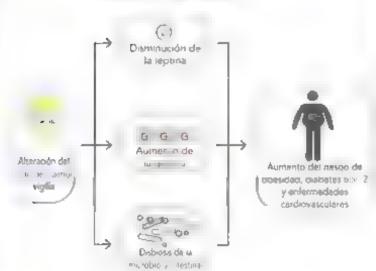








Sueño y obesidad



10-71 Sueto y obesided has

a la gripa del ciglo tambalvigili por terminario in license le line a antesi de la homa ministratore, ne la perior la fectional, a america de la homa ministratore de la nombre de la nombre de la ministratore de la ministra

INSOMNIO

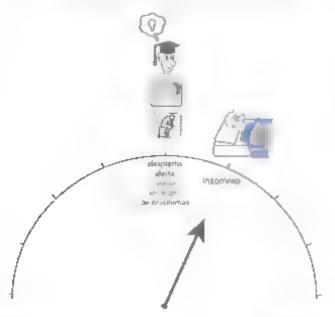
"olemozui la ce a D.

Una forma de conceptualizar el insomnio es estarimperactivo por la noche (Figura 10-26). No esta bienestablevido por que algunas personas con insolunto. tienen hiperactivación pocturna o cómo se produce, pero las pruebas más recientes de estudios de neuroimagen en homonos sugieren que en el insomnio no se trata tanto de una incapacidad del cerebro para activar circuitos relacionados con el sueño desde POYI. (mostrado en la Figura 10-17), sino la incapacidad de desconectar los circuitos relacionados con la excitación (mostrados en las Figuros 10-8, 10-9, 10-13 hasta ta-10-16). Algunos pacientes con insomino nocturno. tumbién están hiperactivos e incluso ansinsos durante el din y, a pesar de la falta de sueño, no se sienten necesariamente somisolientos durante la jurnada. Cualquiera que sea la causa de esta hiperactivación, ya sea hiperactividad cortical que impide que los neurotransmisores que fomentan la vigi- a por la noche realicen su fanción, o meluso un exceso de orexinaestabuazadora de la vigatio que los muntiene despiertos, es algo que tudavia se está investigando

Diagnostico y comorbilidades Aproximadamente 40 millones de personas en Estados Unidos padecen insonuno crónico, y otros

 manones sufren insummo episodico. Sin embargo. hasta un 70% de las personas con cisomino pueden no informat de effo a su médico. Muchas afecciones estan relacionadas con el jusoimuo, como una lugiene. Jel sueño nadecuada, enfermedades medicas otros trastornos del sueño y la viguta, como trastornos del ritmo e readiano, el sindrome de las prechas jarquogras. y la appea del sueno, efectos de medicamen os o austancias de abuso, y trastornos osigniarricos (Figura 20-27). El insomnio puede untoperpetuarse en el sentido de que los enisodios repetidos de vigilia en la cama pueden asociarse a la ansiedad y el insorinto. Varios factores biológicos han sido asociados conel insograto, incluyendo una mayor activación del Sistema nervioso autocomo, el metabulismo apoema, de la glucosa, distribución de los niveles de GABA, secreción nocturna de melatorina, inflamación sistémica y la reducción del volumen cerebral (bigui a 10-28). También hay variou factores genéticos que se han relacionado con un mayor riesgo para el insominio Figura 10-28). El insommo puede ser un factor de riesgo o un síntoma prodromico de giversos trastornos. psiquiálticos, como la depresión, la ansiedad y el uso de sustancias (Figura 10/29). Además, el insomino del ide a sacret redad sugmatrica, espriarmente la depresión, puede ser más probable que persista que el insumino debido a otras causas. Por el contrario, los pacientes con depresión que se quejan de

Insomnio: ¿Excesiva activación nocturna?



activación deficiente

activación excesiva

Innomina "Escasiva activativa modelina? El milionimo por estado de activar en entendido cumo en estado de activar en durante la noche Los agontos que reducer la activar en de motivar el militario de motivar el militario de motivar el militario de la receptora GABA como por ejemplo las benesitarioses mais los tarmacos. Por unas, el militario también por el motiva de la percentia P.A. 20 antigonistate de la escolonista P.A. 20 appueden transformar el estado de hiporactivación de suesso.

Condiciones asociadas al insomnio

indiciones médicas



Abuso de suy ancias



harana 10 7 Condiciones appriadas al

medicación

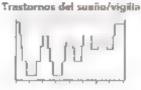
1056-10 sustanciàs. El missimo sambién puede distar elecionado con efectos secundarios de la

andictones psigulátricas



Causas psicologicas conductuales





Efectos secundarios de a medicación

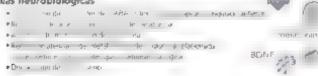


Biología del insomnio

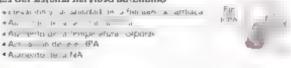
Anemalias neuroanatómicas

"Said on he another him or or of these set to fraitiff a generality eller align sariges.

Anomalias neurobiológicas



Anomalias del sistema nervioso autónomo



ir flamación sistémica

Factores genéticos

a Programme per a XXX Fig. History is an off-interpool CABNA. PP Photo problem in order and α The a mapping of the first for the form of the first and the first of the first of

Figure 10-21 Biologia del lesomplo Muster took aspector to total an aboutions from the country something automorphism had be do as a lacons of nsomnio Tambien existen diversos factorie georgie o qui la ban-retario rado con los negur persoo de padacer insomino.

Insomnio y enfermedad psiguiatrica



 veces más probabilidades de desarrollar trattomos por consumo de sustancias

2 Insomnio y entermedados patquiánticas, os individuos con inscribir de mayor e esgo de deservollar ancedad decrevos y maternos por consumo de susiancias. No se sabe si esto refleja que el insomnio es un facion de clesgo o un sinuesna prodrómico.

misomnio (aproximadamente el 70% de los individuos con depresión) muestran una peor respuesta al fratamiento, mayores episodios depresivos y un peor resultado general a largo plazo

escundario» (es decir, un sintoma de una enfermedad psiquiátrica o médica) o «primario» (es decir, no asociado a una enfermedad psiquiátrica o médica o, resultado del abuso de sustancias o de la abstinencia) (Figura 10-30). Sin embargo, ahora se entiende mejor que el usomnio es a menudo una comorbilidad más que sintoma de enfermedades psiquiátricas y médicas.

Los criterios diagnosticos revisados más recientes del DSM 5 del insomnio pretender eliminar los conceptos de insomnio secundario y primario y en su lugar reconocer at intrincado relación bidireccional, perpetuando la relación bidireccional entre el insomnio y las condiciones psiquiátricas y médicas (Figuro 10-30). Los pacientes con insomnio a menudo se quejan de la mala candad o

duración del sueño, dificultad para conciliar el sueño, despectares nocturnos, o que se despiertan antes de lo deseado (Figura 10-31). Muchos parientes también informan de una mala restauración del sueño y, por tanto, fui ga diurna, alteraciones cognitivas y del humos.

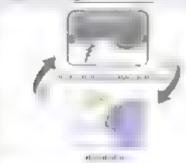
La polisomnografia no suele estar indicada para el diagnostico de insomnio, pero puede ser útil para descurlar narcolepsia, el síndrome de las piernas inquietas (SPI) o la apnea obstructiva del sueño (AOS) Aunque las medidas subjetivas de la duración del sueño a menuda no se correlacionan con las medidas objetivas, las evaluaciones subjetivas del sueño son, sin embargo, importantes, ya que las quejas relacionadas con la duración del sueño están fuertemente asociadas al insomnio persistente y pueden ner bastante difíciles de tratar (Figura 10-31). Por lo tanto, el insomnio puede tratarse como un sintoma subjetivo y como un trastorno objetivo de la excitación para obtener los mejores resultados y la satisfacción del paciente.

Criterios del DSM 5 para el insolucio

A ps critorios diagnovaros Posor mu secondapir



Apuv internos diagnósticos. El insciento como consorbilidad



the desired with 5 perais insomned \$\int \text{ insomned \$\text{ insomned

Diagnóstico del insomnio



י קוריטפים.

Marios sugaridos para definir el insemnio.

Mer a graph to take 1 St or 10 mgs

He decase one of decase 1 VASO 10 mgs

E decase are no 85%

Though the graph 2 choices

Figure Contents sugeridos para identificar e inspirmino sa ma con las seces el insomnio le diagnostica uniticando in invali E te preció unitiqua a difinidad para por contra les unito la ligidad de las del misso de mana conded de suono y la redunitorio del suodo de suono y la redunitorio del suodo.

FARMACOS CON ACCIONES HIPNÓTICAS

Los agentes que tratan el insomnio se dividen en dos a gos a la activación del sueño mediante la activación del CARA en el centro hipotatamico del sueno (POVI) destrado en la Figura 10-17). Todos los fármacos de esta aregido en la Figura 10-17). Codos los fármacos de esta aregido en la Figura 10-17.

the right higher of the property of the New York, no de sucito, cabe preguntarse si el refuerzo del sucito. con las populares bengodiacepinos y los fármacos Z es la mejor manera de tratar el rissommo. Por lo tanto, taminen se quede tratar el insommo reduciendo la a displace tension as a second control and a segunda categoria de agentes para el insomino. La excitación puede reducirse por inuchos mecanismos de está categoría: por ejemplo, bioqueando las orexinas. con antagonistas duales de los receptores de premao DORA), bloqueando la histamino (con antagonistas I video are the movemental transaction at the vibling above a notacle ages on magnification in ndepend ratemen in la estrategia que le adopte para tratare or many a traper de de come e mante de erestación a nom habito desendo o la la delagostarse. de hiperactivo a normoto. Figura 1932).

Benzodiacepinas (modu adores glostericos positivos GABA_A)

Hay al menos cinco bengue acepto as aprobac as especificamente para el insomniu en los Estados Unidos (Figura 10-33), aunque hay otras aprobadas en diferentes paises. Varias benzodiacepinas aprobadas para el tratantiento de los trasturitos de ansiedad también se utilizan para tratar el insoninjo. El uso de las benzodiacepinas para el tratamiento de la ansiedad se estudia en el Capítulo 8 sobre los trastornos de ansiedad. El mecanismo de acción de las benzodiacepinas en los receptores GABA, como modaradores ainstéricos positivos (MAP) se trata en el ag orto aculto tra en as in tas 6 , " g to 23 Estos fármacos presumíblemente actúan para tratar el nose to no accilitance car neurot, any more gABA en my care they are a second to support the a PEACE hipotalam a Figura 0 7

as her me aceptones is onen solo a algunos receptores. CABA Les receptones i ABA les des heart in La ison i ma especifica que confienen, por solo e sioilidad o insensiti i adia as henzodiacepmas por laci a la actiona e por si son affiapt cos e extras naprin is rease el aprinto e ias Engiras 6 a a 6 23. Las renzodiacepmas, as como na

Para fomentar el sueño

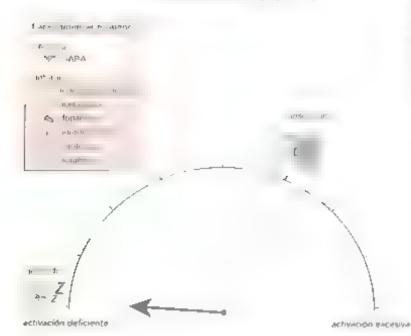


Figure 10 17 Epmentar of suedo Para

_			411
li li		- In	- 1
u ir li	17	.0	Hall
Int	of the		11.164
p at	11 11	-11	
lin		101	11
10051 0	15	0.100	
vigilia; es	n pusticular	con antag	onlites.
do los re	cuptores di	r orexina, i	Militamina.
	ne o notacle		

fármacos Z refacionados que se comentan a continuación se dirigen a los receptores GABA, que contienen una subunidad y, están localizados en áreas pastemápticas y median la neusotransmisión inhibitoria fásica. Para que un receptor GABA, sea sensible a las benandiaceptors o a un fármaco Z, debe haber dos unidades B más

na anidac y dei subt po y 6 y mas a la anidades et del subtipo et, et, o et, (véate et Capitalo 6 y la Figura 6 200 - aus renzodrat prinas y los la macos / se unon a un sitio molecular del receptos GABA, que es diferente del sitio donde se une el GABA (por la tanta, alastérico u «otro sitio»). Las bentodiaceprinas disponibles actualmente no sun selectivas para los receptores GABA, con diferentes sabundades et (Figura 10-33). Como ae discutió en el Capitalo 6, los receptores GABA, que contienen una subunidad 6 son extraxinápticos, median la neurotransmisión tórica y son insensibles a las benzodiaceptinas y a los fármaços Z.

Dado que las benzodiacepinas pueden causar problemas a largo plazo, como la pezdida de eficacia. En el tre apostoire anosa) y ocyetectos de la abstinencia, incluido el insomnio de rebote en algunos pacientes que es peor que su insomnio original, generalmente se consideran agentes de segunda línea para su uno como firmacos hipnóticos. Sin embargo, cuando los agentes hipnóticos de primera línea (ya sean firmacos Z o bloqueadores de otros receptores de neurotransmisores) no funcionan, ha benzodiacepinas todavia benen un ingar en el tratamiento del insomnio.

especialmente para el lascimismo grave y resistente al tratamiento asociado a diversas enfermedades psiquiátricas y inédicas.

Farmetos Z (moduladores alostóricos positivos de los GABA_a)

Otro grupo de fármacos moduladores alostériços positivos de los GABA, a veces denominados «fármacos Z- (purque todos empiezan por la letra Z. zaleplon. zoipidem, zopjejona i también se prescribeo por sus electors by the street para 10-34 december of the experience fármacos Z se unen a un sitio alostérico duerente al de las benzodiacepinas, o sa se uneo al musmo sitio pero quizás. de una manera molecular diferente que podría producir menos tolerancia y dependencia. Independientemente de que la umión de los fármacos Z sea diferente a la delas her vod a lepenas en el silvo ambilitudo de los famados. receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas, algunos fárenacos Z se unen selectivamente a las subunidades a, de los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas (por ejemplo, zajepłon y golpidem). (Figura 10-14) En cambio, las benzodiazeginas (y la zopiciona/estopiciona) se unen a cuatro subunidades o: (α,, α,, α, y α,) (Figuras 10-33 y 10-34). La importancal funcional de la selectividad ix, aún no se ha demostrado, pero puede contribuir a un menor riesgo de tolerancia y dependencia. Se sabe que el subtipo et, es fundamental para producir acdación y, por tanto, es el objetivo de todos los hipnóticos GABA, MAP eficaces, tanto las



benzodiacepinas como los fármacos Z. El subtipo Ci, tembrén está relacionado con la nedación diurna, acciones anticonvalsivas y posiblemente amnesia. Se cree que las adaptaciones de este receptor con tratamientos hipnóticos crónicos que se dirigen a él conducen a la tolerancia y capacidad de abstinencia. Los subtipos de receptores Ca, y Ca, están relacionados con acciones anajolíticas, relajantes musculares y potenciadosas del alcohol. Por óltimo, el subtipo Ca, principalmente en el hipocampo, puede estar

vidas me tius mode solus. Ellar sinte et la opinias

in was para for ecopiulus CABAA can diferentes

relacionado con la cognición y otras funciones.

Islan

Strain

'ID

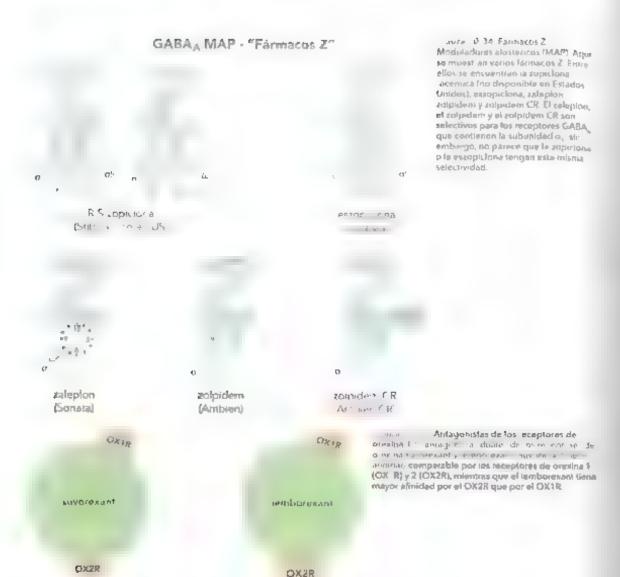
Existen multiples versiones de dos de los fármacos Z, zolpidem y zopadona disponibles para uso clínico. Para el zolpidem, hay una furmulación de liberación controlada conocida como zolpidem CR (Figura 10-34) que prolonga la cierción como zolpidem CR (Figura 10-34) que prolonga la cierción como actual actual de liberación de liberación mas optimizada de 6-8 horas, mejorando el mantenimiento del sueño. Hay disponible una formulación de dosificación atternativa de apipidem subilingual con un inicio más rápido y administrada a una fracción de la dosta moctuma habitual que se toma en initad de se noche para pacientes con insomno medio. En el caso de

la zapictoria, existe uma mezcla racentica de zoptictoria R y S. disposible tuera de 5.k. o J., y et antico entomomero S. la eszopictoria disponible en EE DU. (Eguna 10-34). Las diferencias chimamente significativas entre el ecannómero activo y la creacia racémica son objeto de debute.

Antagorestas duales do los recoprores de cura na DORA

Las orexinus/hipocretinax, sus receptores y sus viss se handiscritido anteriormente y se dustran en las Figuras 10-9. a 10-12. El bluqueo farmacologico de los receptores de grexing tiene acciones b photicas, pero no por potentiar la acción unbibidora del GABA en el centro promotor del surdo (POVL) como lo bacen las benzodia epinas y los farmneos Z (Figura 10-17). En cambio, los antagonis asduales de los receptores de prezana (DORA) (en ambosreceptures de oreina (y 2) bloquean los efectos estabilizadores de la vigilio de fas orexinas, especialmente en los receptores de orexina 2 (Figuras 10-35, 10-36). Los DORA inhiben la capacidad de las orexinas naturales de promover la alberación de atros degratradsmisores que promueven la vigilia como la histanuna, la acetitolina, la noradrenalina, dopaznina y semionina (como se imiestra en la Figura (0-37). Trus la admanistración de un DORA, la excitación deja de promoverse y as vigilia ya no se estabiliza con las orexinas, y el paciente se duerme. Tanto el suvorezant como el lemboresant (Figura 10-35) mejoranno rôlo el inicio sino también el mantenioniento del sueno y lo bacen sin los efectos secundarios esperados de una benzadiacepina o de un hipnotico de tipo Z, a sober, la faita de dependencia, abstinencia, rebote, marcha inestable, caidas, confusion, amnesta o depresión respiratoria.

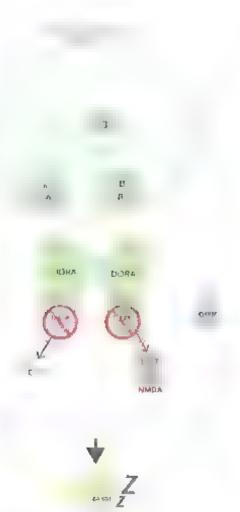
Tanto el suvorexant como el lemborezant (Figura-10-35) son inhibidores revecsibles, lo que significa que a medida que las ocercinas endogenas se acumulan por la mañana, la acción inhibidora de los DORA se invierte Así, por la noche, los DORA tienen mas efecto, va que hay una mayor proporción de fármaco en relación con la oregina. Al comenzar et dia, los piveles de orexinaaumentan justo cuando los niveles de DORA están más. bajos, y hay menos cantidad de fármoco en relación con la cantidad de orexina presente, (es decir, menorproporción de fármaco respecto a sa orexana). Cuando el ambral de bloqueo de los receptores de ocex, na ya noestà presente, el paciente se despierta. Suvorexant tiene una afinidad comparable por los receptores de oresinal y 2 y el lemboresant tlene mayor afinidad por los receptores de orexina 2 que los receptores de orexina 1 (Figure 10-35). El lemborexant supuestamente muentra una cinética de asociación y disociación mucho más rápida en los receptores de orexina 2 que el suvocesant. El sign ficado clinico de esto es (acterto pero puede implicar una reversibilidad más rápida del lemborezant que del surrorexant por la mañana, ya que los niveles de orexina endògena se elevan para competir por la



unión a los receptores de orexino. Otros DORAs (como el daridorexant) y también antagonistas selectivos de la oceana 2 y otexina 2 selectivos están actualmente en desarrollo. La competencia del neurotransmisor endógeno con el fármaco por el mismo receptor están concepto que también se discute en el Capitivio 7 en relacion con los antagonistas de la 1 y la gropia doparona en el receptor D_s (véase la Figura 7-72).

Hipnóticos serotoninérgicos

one de los hipmoticos mas populares es el ac agonisor 5 El 1907 de trazodor a 1904 a 1905 a actique este agonte no esta aprobado específicamiente para el tratamiente ete unsortimo (véase el Capítulo 7 sobre el uso de la trazodona en la depresión y las Figuras 7-45 a 7-47). La trazodona, como los DORAs, es otro agente que actio reduciendo la excitación en el insormito en fugar de aumentar el impulso del aneño. El mecanismo hiprotico de la trazodono se produce mediante el hioqueo de los neurotransmisores de la excitación: serotonina, noradrenalina e histarqua (Figura 7-46). El hioqueo de las vías ot, adrenérgicas y de las vías histarqua en el las riguras 5-46). El hioqueo de las vías de energia el el capítulo 5 y queda ilustrado en las Figuras 5-13 y 5-14. De hocho, no intereso el bioqueo de rodos estos neurotransmisores de encitación durante el día. Sin embargo, cuando se combina el bioqueo 66,



dormido

 Biequeo de los receptores de presina. La mentisare de la mezida desta desta con de l'ippo-Pari to be pack imagine the quinder a production. d. CO. R. V. Marine X. W. is IX P. in contrasting 11 insente en el rocus coe aloba no adminergia. L'hent as-Cal 37.2K se expresan amphirmente en el histaminergico del 3116 demonstrator NTA 1 doque to be eleptoral de-Par sandyar manayay maha olyudga be ak tamayat an oliu menahiji inpede sos electas excitatorias de las neuro llarismisores. a Eng. - urai er inquende os DXPR landure a a ion de l'expresso di los recepiore, stir y utamato MADA di Ju ampar si in in tre a non tra se de no transpir la desertif le inminite la regulade poi la proteina G.(GIRIC). HI : In hippiálarski fateral/hippialamo postendi

0

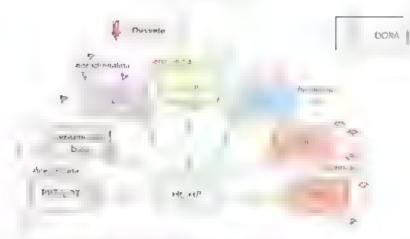
con el bluqueo de H. (descrito a continuación e ilustrado. en las Figuras 10-38 a 10-40), más el antagonismo de la 5HT2A, se produce un efecto hipnótico. El antagonismo SHT2A (Figuras 7-45 y 7-46) mejora especificamente el sueño de ondas lentas/sueño profundo, que puede correlazionarse uno el sueño reparador emu iso operoro del dotar y la latiga diurada.

La trazodona se estoció ancia, mente para la depresión. alias dosis que tambien bioquean la recaptación. de serotonina (Figura 7.45), y se administró en una los ausacion de liberación, innediata y acción corta dos o tres veces al dia. Aunque eficaz como antidepresivo, también provocaba sedación diurna. Se descubnó por casaglidad que reducir la dosas de trazodona de liberación. zunediata y administrarlo por la noche la hacia un hipponico muy eficaz, que desaporecía antes de la instituta. y assi nació en imeyo agente hignótico que ha contintado. siendo el agente mas presento para dormir en el mundo. Para que la trazodona tenga una acción antidepresiva. optimu, hay que aumentur la doses y, para que sea tolerada. debe administrarse en una forma de liberación controlada una vez al día que genere niveles en sangre superiores n los necesarios para la acción antidepresiva pero por debujo. de los necesarios para la acción hipnótica sedante (Figura). 7.47). La trazudona nu se ha asociado con foierancia, abstinencia, dependencia o rebote.

Antagonestas de la histamina 1 como hipnóticos Está bien establecado que los antifirstaminidos son sedantes. Los antibistaminicos son populares como ayudas para dormir de venta libre (especialmente los que contienen défeubidramina/Benadryl o doxilamina, (Figure 10-38). Dado que los antitustamentos hansido ampliamente otifizados durante muchos años no solo como agentes laguióticos, sino también para el trataimiento de las alergias, existe la percepción errones de que las propiedades de los agentes clásicos como la difenhidramana se aplican a cualquier fármaco conproprieta - antibistaménicas. Esto incluye la idea de que todos los antibistamínicos benen efectos secundarios «anticolmérgicos», como visión borrosa, estrefrimiento problemas de niemoria o seguedad de boca que causan efectos de resaca al dia siguiente dio cuando se usan como hipitoricas por la noche, también de que se desarrolla. tolerancia a una accionea hipnóticas, y que causan aumento de peso. Alsora parece que algunas de estas ideas sobre ios antihistamiquos se deben al hecho de que la mayoría de los agentes con potentes propiedades ant stants as resentant ne accome and innerg a (Figuras 10-38 y 10-39) Esto se aplica no sólo a los ant histaminicos utilizados para la elegga, sino también. a medicamentos aprobados para su uso en psicosis (por ejempio, chorpromazina Figura 5-27 y quel apina Figura 5-45) y la depresión (como la doxepina Figura 10-39 y otros antigepressivos triciclicos Figura 7-67), perotambién se utilizan a dosis basas como agentes hiproticos.

E, antidepresivo triciclico doxepina es un caso. interesante por su gran ofinidad por el receptor H., A. dosis bajas o muy bajas, muy interfaces a las necesarias para el tratamiento de la depresión, es un antagonista

Acciones hipotéticas de los DORAs



e grira 10.37 Acciones hipoteriras le los antagonistas de los receptores lustes de enexina (OCRAs) At intoques los receptores de oncurso y en parir il los receptores de encurso 2 foi: in a. esplidas que la creuma impulse ja liberación de etros neurotranamismos formantes se vigilia.

¿Cuál es el mecanismo de la difenhidramina (Genadryl) como hipoótico?



Fig. 19. Let Difenhidramina La difenhidramina es un antagonico de los receptores de la liscamina 1.1% unitizado natul attenda ou no hipotoria o financia es incluente esta apenda no es selectivo mara for receptore. El y, una o la lo tarre - puede en en efectos adicionales. Concretamente adicional de concretamente adicional de concretamente en unicarinicos 1 (M.) y por tanto puede timos efectos anticalinárquicos (Visión borrosa, estrefilmiento, problemas de memoria, sequedad de boca).

selectivo relativamente para H. (Figura 10-39), sinproptedades anticolinérgicas no desendas, ra las propiedades de bloqueo de la recaptación de sesotoring. s nozaciena lia que la convierter en un fármaco para an depressón a dosis elevadas (Figura 10-39). De hecho. la doxepuna es tam selectiva o dosis bajas que incluso se está atilizando en dosis traza como ligando de PET para marcar selectivamente los receptores H. del austerna nerviuso central. A dosta clinicas mucho menores que las necesarias para sus acciones antidepresivas dogepina ocupa un número considerable de receptores H, del sistema nervioso centra. (Figuras 10-39 y 10-40) y ha demostrado tener acciones hipnoticas. El bloqueo de anode los neurotratesmusores de excitación más emportantes. la histamuna, y sus acciones en los receptores H, esclaramente una forma eficaz de inducir el sueño.

Los antagonistas H, sóto se han asociado anecióticamente con la inferancia, pero no con la abstinencia, la dependencia o el rebote

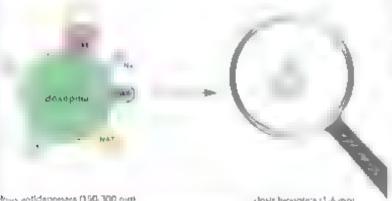
Anticonvulsavos como hipnoticas

Los anticonvulsivos no estan aprobados para el tratamiento del insomnio, pero algunos se prescribenfuera de ficha para fomentar el suetto, especialmente la gabapentina y la pregabatma. El mecanismo de acción de estos agentes como canal abierto, inhibidores de canal iónico regulado por voltaje, también llamados ligandos Q.ő. se basa en el mecanísmo de acción de estos agentes. se explica en el Capítulo 9 sobre el dolor y se flustra en las Figuras 9-15 a 9-18. Estos ligandos et ő están aprobados no solo para el dolor y la epilepsia, sino también en algunos países para la ansiedad, y sus acciones ansiolíticas se explican en el Capítulo B sobre la ansiedad y se ilustran en ha Figuras 8-17 y 8-18. Aunque no son especialmente sedantes, los ligandos et 8 pregabalina y la gabapentina pueden mojorar el sueño de onga lenta, el sueño reparador y ayudor o mejorar el dolor.

Acciones hipnáticas y farmacocinéticas. El sueño, a merced de los niveles farmacologicas

Hasta abora en este Capíturo, bemos discutido las propiedades farmacodinámicos de los fármacos para tratar el insumato: es decir, su mecanismo de acción farmacológica. Muchas áreas de la psicofarmacología implican fármacos clasificados por sus acciones moleculares inmediatas, pero que tienen importantes eventos moleculares retardados que están más claramente vinculados a su efecto terapeutico, que también tuele ser retardado. Esto un es así en el caso de los fármacos con acciones hiprióticas. En el caso de agentes inductores del sueño, sus efectos farmacológicos

cal as el ine canismo de la doxegia i coi lo hip lateo?



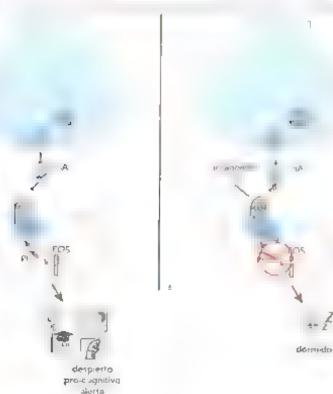
1 miles 10 39 Operating La document es un entidepresivo tricicirco (ATC)

	- 1			
11	Jr 16			
	- 4	- 11		
11	41.1			li li
ıl'			11	10
ų.	Je. III	- 31	- 11	P 6
he -			hr fr	ha e
	- 114		- 11	11-11
H y	esh qub	21.	H 10 1	Spills.

dises antidepresses (150-300 mg)

closts biprotetra (1-6 mg)

Figura 10 40 Antagonismo de historina 1 (A) Cuando a historina (MA) se una a los receptores postunaplicos de histarina 1 (H_s) activis un insterna de segundo minute of the second of the diese var far eit in operati Catury at the autovigilia in Psindri de ale ra nurmal. B entingant as may seledid we do to be suspined. mensejero y, por tanks, pueden causer somolencia



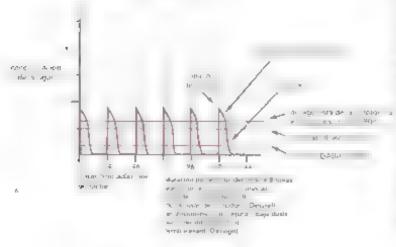
iniliediatos provocan sos acciones terapénticas inmediatas. De hecho, su inducción del sueño estátroricamente a «mesced» de que sa fármaço ené por encima de un umbra, crítico de ocupación del seceptor. En el caso de los fármacos GARA,, ese umbral, basado en stadies recordos extendes redodos de 25 3 Philide DC-pación del receptor (Figura 10-41A). En el caso de los DORA, se sitúa en torno al 65%

de ocupación dei receptor (Figura 10-41A). Para los antegonistas de serotonina e histantina el umbral no está tan bien investigado, pero es probable que sea alrededor. del 80% para un solo receptor bloqueado, o menos si se alor, eschas de un receptor a la sincit empor Seari cuales sean los umbrales exactos, el concepto es claros tan proeto como un lupnótico se eleva por encimade su imbral de taducción del sueño, comenzamos a

dornit, y lan peorto cieno el farmacii cae por delisio de este emoral, nos despertantos. En la practica, extos ciectos paecen no ser rimed atos, y estar cerca del umbral puede siguracar somuolencia pero no sueno. No obstante, se trata de un concepto importante porque no es tanto la vida media farmacicimètica de un fármaco hipnóisco (es decir, el tempo que tarda en desaparecer la mitad del fármaco), sino se duración por encima del umbral del sueño. Entos conceptos se ilustran en la Figura 10-41A-D: el perfil ideal parit un hipnóisco se muestra en sa Figura 10-41A al un tiempo demasiado corto por encima del ambral in demasiado largo, sino lo «justo», la solución Riccios de Oro. En las Figuras 10-41B y 10-11C se muestra el concepto de vida media

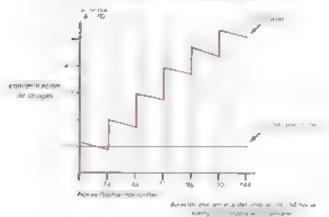
demonstado larga, pero sobre todo demastado largo pur encatan det umbral: «deu untado statente» y el resultado non los efectos residuates del día siguiente. Por ulcimo, el concepto de una vida media demastado corta, pero sobre todo no lo suficien temente larga por encima del umbral (Eigita 10-410): «demostado felo» y el resultado son despertares matutimos antes de la bora desenda Estas mismos conceptos de que un fármaco tiene que superar un umbral y mantener sia nivel por encima de ese umbral para ser eficaz, se aplican a otra área de la psicofarmacoltigia a saber, el uso de estamilantes pura el trata- mento del TDAH (masorim por defici- de afención e hiperactividad). Esto se tratará en el Capitulo 14 sobre el TDAH.

La solución Ricitos de Oro El agento Inprotico ideal



Egrinarodinellica de los aipnomos, parte 1. A. il. 1925 un ab a di made di eti ipines - dei parational against protection are guarantee. 0.1646 0.362 00.0 5.300 orbital in a series for B and S the deep in to he as a state of high pine a durarion de nempo po, one ma Ge II de ah de en Dara ne a a Communico de mar teno ia una duración per niu ina lie embrat de aproximaciónismo Reculas. (B) Las on the last of the last of all star has an Advantage reprinting flurazepam y quazepam) pueden provocauna action about de la macos, an el as excite. Esto produce fill lugar a injudutar in le timbor le la grapt le lina de niciona de ligno limitedo causar un dete iora que le ha asociado con im mayo reago de caidas apprecedo en ias po contac manyother

Demosiado caliente: Los hipnóticos de vida media ult. a larga pueden provocar lo ecianulación farmacelógica (toxicidad)



quadquer (Dorle)

Todavia demasiado caliente; Hipnóticos de vida media moderada No desaparamento desposo de hora de desportarse (resaca)

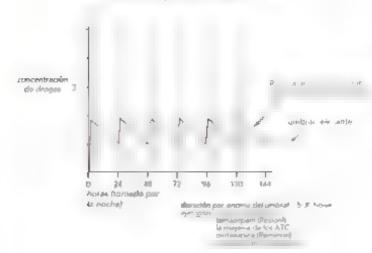
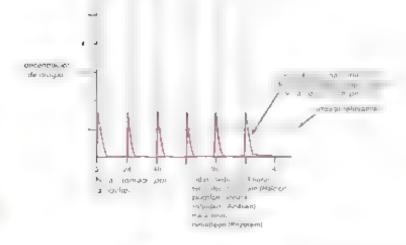


Figure 0-41% O Farmacocanética de los hipnáticos, parte 2 (C) Para E. h.

F. 1		4 4 4	
. 11		11	10
ea		11 11	17
1,	d	- In-	
	42	1-	II .
p. 1130.g	a linear a	EL L	71
	i.e.	11 11	- 4
٠٢	'11	- 11	
Mic a	Here it	II.	0.00
a n	1951	TP	4207
hiel-		d	11
	li .		-11
gior no	a Belal ii	matter as a	Irli

Demasiado frío El efecto de los hipnóticos de media vida corta desaparece antes de la hora de despertar (pérdida del mantenimiento del sueño)



La mada por la que estos conceptos son amportantes mare prese prim no es tallima precessor de las estimaciones de los ambiades, ya que pueden variar de ma paciente a otro. En cambio, estos entreptos informan a prescriptor sobre lo que debe hacer para obtener la solución Racitos de Oro para cada paciente. Si el paciente no se duerme con la suficiente sapidez, teóricamente no alcanza el umbral con la suficiente rapidez, por lo que hay que administrar el farmaco nota temprano por la noche, o no tomarlo con ja comona (los alimentos pueden retrasar la absorción de algunos agentes), o aumentar ja dosis, o cambiar el mecanismo. Si el paciente no duerme lo suficiente (Figura 10-11 D), teóricamente los niveles de umbral se pierdeo demasado pronto, por lo que hay que aumentar la dosis o cambiar a un farmaco con una mayor duracton de acción por encinsa del unsbral (generalmente, se trata de fármacos con una vida media farmacocinética más larga: véanse las Figuras 10-41 A y 10-41 C). Se el

pociente esta aturdido por la mañana, termeamente los níveles farmacològicos contentan cerca o por eucena de na riveles i pulnal cumulo es el momento de levanarse así que hay que redicte la dosis, administrar el fármaco nás temprano por la nuche, o cambiar a un agente con tita dotación de acción más corto (en general, se trata de tarmacos con una vida media farmacocinética más costa; veanse las Figuras 10-41A y 10-41D)

Un ultimo apunte sobre cómo se aptica todo esto a los DORA. Recordensos que la enhibición del receptor GABA,, del receptor de serotonina, el receptor de noradienalina y el receptor de histamina. no son procesos efectivamente competitivos. No seconoce ningun figando endógeno relacionado con el ciclo de sueño/vigala que acide en el sitio MAP del GABA y que pueda competir ciclicamente con los hipnóticos Z y las benzodiacepinas. No es probable que los arveles endúgenos de los neurorra laminorea. serotonina, noradrena, na e histornina estén en el rango. para revertir la union antagonista por los fármacos lupuóticos. Sin embargo, la afiuidad de la orexina A por los receptores de orexina 1 y 2 está en el inismo rango de la afinidad de los DORA suvoreaant y lemborexant por estas mismos receptores. Esto significa que haciala mitad de la noche, quando los níveles de orexina son bajos, una concentración determinada de DORA resultará en un bloqueo mayor de los receptores de orex, na que mas tarde en la noche y por la mañana, cuando los niveles de orexina aumentan y compiten conlos DORA por los receptores de orexusa y revierten subloqueo justo cuando los níveles de DORA disconuyen. La aplicación práctica de esto podría depender de s, los arveles de oceama son anormalmente akos enciertos cusos de insominio o condiciones comorbidos. en curo caso sería pecesaria una dons mas alta de un DORA. Además, una dosis más alta de un DORA sena. lo más adecuado si el pociente se despierta temprano. por la mañana. Por otro lado, puede ser necesacia una dosas menor de DORA si el paciente experimenta. efectos remanentes a la mañana sigmente, algo que se ha observado a veces en la práctica clínica. Con las variables de fos niveles del fármaco y de orex-noque determinan el bioqueo neto de los receptores. y, por tanto, la duración del tiempo par encima del umbral del sueño, las farmacocineticas de los DORA no son purticularmente relevantes a navel clímico. No hay estudios comparativos que demuestren definitivamente las posibles ventaras de lemborexunt frente a suvorexant. Sin embargo, las características de unión (afinidades por los receptores de orexina 1 y 2. capética de asociación/disociación, niveles plasmáticas del fázmaco y de los receptores de ocezana dagaste las primeras 8 horas tras la angesta de la ingestión, y especialmente ducante las horas críticas de la mañana). son lo suficientemente diferentes entre el lemborexant

y el suvoresant para sugerir que si un pacier le no responde optimamente a uno de estos agentes, el otro podría ser mejor. Ni iguno de ellos se asucia a tojecancia, abstimencia, dependencia o rebote

resultation to a design to the second of the contract of

Una buena higiene del sueño (Figura 10-42) puede permit i a un paciente con insonino evitar por completo el tratamiento con medicamentos. Otros tratamientos para el insomnio que evitan el uso de medicación incluyen prácticas de relajación, terapia de control de estimulos, terapia de restricción del suedo, reeducación intensiva del suedo y terapiacognit-vo-conductoal (Figure 10-43). Estas diversas intervenciones han demostrado tener efectos beneficiosos agbre varios parámetros del sueño, como la eficiencia y la calidad del sueño, y pueden ser muy eficaces, por lo que a menudo deben considerarse antes de utilizar agentes tripnoticos. Además, las intervenciones conductivales pueden ser tratamientos complementarios útiles con agentes hipnóticos para los pacientes que no respandes adecuadamente a los farmacus solus.

SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

Con us la somnovençia?

La causa más frecuente de la somnolencia (Figura 10-44). es la privación de suedo y su tratamiento consiste en dorte t. Otrats causas de una somnotencia diarna excesivason las hipersomnias, (acluyendo narcolepsia (Figuras) 10-45 a 10-48), distintos (rastornos médicos como apneo obstructiva del sueño (Figuras 10-45 y 10-49). alteraciones del ritmo circadiano (Figuras 10-45 y 10-50 a 10-55), y otros (Figure 10-45). Aunque muchas veces en nuestra sociedad se infravalore la importancia del sueño y muchas personas puedan pensar que solo los débiles se quejan de somnolencia, está charo que una somnolencia drugna excesiva no es beneficiosa y puede llegar a sermeluso letal. Es decir, la pérdida de speño produce una reducción de la capacidad de rend miento equivalente a la Intoxicución efílica y no resulta infrecuente que se asocie a accidentes de tráfico y otras desgracias. Por esta razón, parece importante evaluar estos síntomas aunque los pacientes no se quejen directamente de elios cuando los padezcan. La evaluación de pacientes con somnolencia requiere que porte de la información sea obtenida a partir del acompañante del paciente, en concreto, del compañero de cama. La mayoría de los trastornos sepueden evaluar a partir de la entrevista directa con el paciente y con el compañero, pero a veces se máizan cuestionarios de evaluación subjetiva de la compolencia como la escala de somnolencia de Epworth, así como-

Higlene del suono





rose a 10 4 c. Highelte del socito fina buena linguene del socito implis a utiliza i a mana eschipistamenti per dormit est logar del actinodocles como leer o vier se totoressan: avitar estimadantes como la calente y la sicultad, des como el ejercicio parenuante ambies del aprimi del socionaria: limita esta por se posse del priordo de la carria (si no se ducrero en 20 minutos, hay que lavantaria y volvor a la carria cuando se lenga sueno); no mirar el refoj; en esta la ses por se personale sueno.

Tratamientos no farmacológicos para el insumnio

PRÁCTICAS DE RELAJACIÓN

Desurado a reducir la tension somática y los pensamientos estrativos que interfieren con el sunho.

TERAMA DE CONTROL DE ESTÍMULOS

Salvi de la cama el no se tieme sueño, vellizar la cama solopara domini; no dal "cabezadas.

TERAMA DE RESTRUCCIÓN DEL SUEÑO

Errotar el compo que se pasa en la cama para produce una privar con de sante resorte en en seem mais consultando.

HEEDUCACIÓN INTENSIVA DEL SUEÑO

Periodo de prinsción de sueño de 25 horas en el que se le da si paciente 50 empryos de aticio del sueño, pero se le despenta use 3 minutos de sueño.

FERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL

Reclace les actitudes negativas y los conceptos errónece witne al suello

Expert 10-43 Tratemientos no fermacológicos pere el Incuración cuis opciones de tratamiento no farmacológico para termacentes con insumino en luyen as practicas de robijación la lapia de com al julicidadidos la terada je restripción de triento, la needucación internetica del sueño y la temple cognitivoconductual. ubjetiva, por ejemplo con polisorunografia durante la noche y les de la rela una lupte del sur le la Guality de le y/o test de mantenimiento de la vigilia.

Causas de la hipersolania

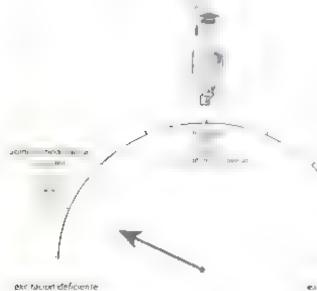
La hipersomnia afecta ar 6% de la población. Hasta un 25% de las personas con hipersomnia pueden tener un traxtorno del hamor. En el tratamiento de causas de la hipersomnia, es importante ellinipar y tratar las ciusas secundarias de la hapersomoto (Figura 10-45), como la aprieu obstructiva del sueño (AOS) (Figura 10-49), lus enfermedades psiquidirices y los efectos secundarios de la medicación. Esto puede lograrse realizando primero ana entrevista climca completa y recogiendo datos de un diarso de sueño y vigilia. Si es necesario, estainformación se puede complementar con 1-2 semanas de snew y a proc sa de acencia ma, iple del sueño (PLMS). Una de las causas recundarias más comunes de hipersorania es la AOS (Figura 10-49). Apruximadamente uno de cada 15 adultos padece AOS moderada, y hasta el 75% de las personas con insomnio tione un trastorno respiratorio relacionado con el sueño.

Somnolencia diurna excesiva: Activacion diurna deficiente?

his im 10 44 Somnolondo diuena excessor gactivación diurra deficiento? In envindera que está refacionada con una

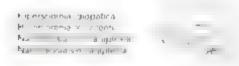
hipoactivacion durante el día y es un sentame no sólo de privación de sueño. sino tembriro de nercolegiais, apoes-

PROFE ZAGIANO



Hipersomnia

Trastumos centrales de hipecsumnolencia



Otras causos de hipercomota-



Figura 4: 4.: Condictores asociades a la hiporsomnia de frastornos centrales de la hipersomnia insluyen la hipersomnia напаральна тогні телле учатнал отерша соліо члісанаю лья і Онак. enusas de tope sa compriede : les infermidações mé trasefection o de la medicación abuso do sustancios y trastornos psiquiatricos

елофасион высезнуя

Ast pues, la AOS puede provocar insomnio por la noché e hipersomnia por el día. Tener AOS puede casi duplicar los gastos médicos generales, principalmente debido a su aspeiación con las enfermedades cardinvasculares. Las características de la AOS incluyen episodios de obstrucción completa (apnea) o parcual (hipopinea) de las vias respiratorias supertores que dan lugar a una disminución de la saturación de oxígeno en sangre; estos episodios terminan cup el despertat,

También hay varios trastorses de hipersoninia que se cree que surgen como consecuencia primaria de neuropa ourga en el circuito del sueño/vigilia del cerebro (Figures 10-45 a 10-47). Tales trascornos se conocencomo «trastornos centrales de hipersomnojencia» e incluyen la hipersomnia idiopática (Figura 10-46), la hipersomnia recurrente y la narcolepsia (Figura 10-4. Consa except or de a nat appropriações atapter a debido a una profunda pérdida de neuconas de orexina/ hipocretina en el hipotàtamo lateral (Figura 10-48), la neuropatología subyacente de los trastornos centrales de la hipersonnolencia es mayormente desconocida.

La hipersumnia idiopática (Figura 10-46) se caracteriza por una duración del sueño larga o norma: acompañada de una somnolencia diarna excesiva y constante, una latencia de micio dei sueno corta y que si de sacre no reparation has pacientes, or in personnella ediopática también pueden informas de embriagues del sueño y somnolencia después del sueño, así como déficits

Hipersomnia idiopática



Duración (>10 h) a duración normal del seeño

Narcolepsia

weno no reparado

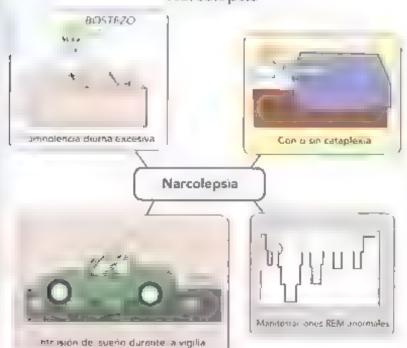


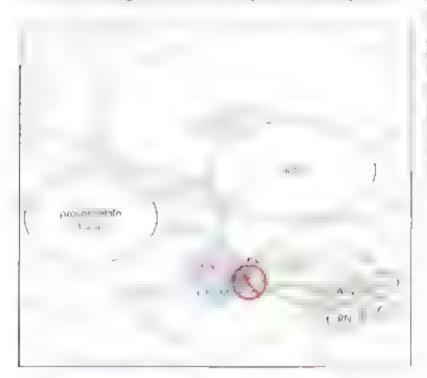
Figure 30, 47. Natical opsia.

La 19 colopsia es un trancomo central de bise interior en la ciencia de la colopsia es un trancomo central de bise interior en la ciencia de la construir abisego en la finitio del lacino/briga a del cercino.

Se si intre la primita en la productiva del construir di una la región del cercino del construir di una la virgir la y monitorio del cercino del construir di una la virgir la y monitorio del construir di una la construir del construir del

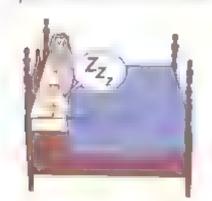
e - att-

Neurobiologia de la narcolepsia con cataplexia



		1400-01c21	et a rup
11	do r	11	
d _e	1-		11 -11
11		at .	0.1
	p .		-1-
	- 11		ıl.
	- 4'		
10	P 151	at .	17 % 11
	25 10	0.0	9 021
ıl	for the	· 416ik-n	11
ditte	d+ H		- 11
- Ii	ti IL	p 10	9.3 0
tios:	174111	anve te	PRODUCTOR
31		that a fee	
4,	11 - 0	6.0	
,			11 11
'De	4 0	500 150 0	-F 18 51 11
Charles	10:10:10:	1011	40.10141
	4 11 4 21 113		

Apnea obstructiva del sueño



Características clínicas

Recognition per y

Obesidad
 Hipe koskon

• 6 - din > 7

Army talas sepandadas

Perdida de merés

Summingly a district estima

6-20

Degreesión

Fisiopatologia

Conspice a national topological beautiful experiences upon the se-

El estrenhamiento puede ocumi en diferentes niveles

Tano musi ulas renejos de las vias le qui asperas.

A name of the Color of the Appendix of the App

Contacy del highway hips

Financia 17,49. Apries obstructiva del sueño, la apries obseraçtiva de sueno ecunar que a uman de hiper como Se carac el reporte intestes da italian indre empreta su esta que da lagar a uma hipropriesa de los via desportos as la nestres que da lugar a una disminución de la saturación de congeno en la sangre.

de memoria y atención, problemas del sistema digestivo, depresión y amiediac. El diagnostico de hipersomnia nho, suca inclove una soranolencia durante el día que dure a mos I meses, jalencia del sueño corta, y menos de dos penestos de REM al micio del sueno (SOREMPs, periodos (IEM al micio del sueño) en el estadio polisonimográfica. Los otreles de histain na en el liquido cefalorraquideo ("A.R.) pueden ser bana, sin embargo, las niveles de orexina en el C.R. no suelen estar afec, ados.

La narcolepsia (ergora 10-47) se camcteriza por una Jencio diorna excesiva, la intrusión del sueno. desente los periodos de vigina, y un sueño RLM anormai. incloyendo SOREMPs. Tambiés puede haber cataplexia. o perdida del tuno muscular gesencadenado por las geneciones (Figura '0-48) Igualmente, con frequencia se dan alucanaciones hipriagógicas, las cuales estánpresentes al despertar Como se ha mencionado, se ha identalicació un sustrato negropatologico claro de la narcolepsia con cuaplexia, a saber, la pérdida profundade neuronas de orexina en el hipotalamo lateral. Ya hemos tratado ampriamente cómo las neuronas de prezano estabilidan la vigilia estenulando la liberación de neuroltansmisores que promueven la vigilia (serotonina. noradrenziana, doparrona, acetilaolina e bistamina). Por in tanto, no es sosprendente que cuando las neuropasde orexina se pierden en la narcolepsia, la vigilia ya nose estabiliza y los pacientes trenen intrusión de aucino distante los periodos de vigina-

La orexina también establica jos movemientos motores, permitiendo el movimiento normal durante el día cuando los niveles de orexina aon altos y facilitando la inhibición de los movimientos motores por la noche, especialmente durante el sueño RéM, cuando los niveles de orexina son bajos. Cuando los niveles de orexina son bajos durante el día slebido a la pérdida de neuronas de orexina (Figura 0-48), esto desestabiliza los movimientos motores durante

la périlsda de tono muscular, conocida como cataptecia,

l'ara quienes se sospecha que tienen narcolepsia o narcolepsia con cataplexia, un nivel de orexina en el LCR < 110 pg/ml, ex diagnóstico de narcolepsia; sin-CII over a transfer of the sales of the mircolepsia, especialmente sin cataplexia, así como en la hipersomnia idiopática y recurrente. Incluso en ausencia de niveles bajos de orexina, los pacientes con narcolepsia. coo o san cataplexia demoestran 2 2 SOREMPs en el PLM5 o 1 SOREMP en investigación polisoranográfica. ast come una corta latencia del sucito (\$8 minutos) en el PLMS, por lo tanto, estas medidas también se consideran diagnósticas de narcolepsia. Además, la mayoría (90%) de los pacientes con narcolepsia, especialmente los que presentan cataplexia, son positivos para el polimorfismo. HLA DQB1 0602 en comparación con sóto el 20% de la publishing general.

are the other than the second

, as authoraus del etino agradanto (Figura 10.50) magen contido taty una usanci omo entre el reloj arcadiano interno y las señales externas que ardican que es «de dia» y «de quebe-fista asmeronia conduce a la dificialidad para mantener an cicio de suemo/vigdia dentro del periodo tiparo de 24 horas. Existen varios trastornos del vitrao circadiano, achayendo el trastorno por trabano a turnam (Figura (1-51), el trastorno de la fase de sueño avanzacia (Figura 10-52), el trastorno de la fase de sueño retrasada (Figura 10-53) y el trastorno de sueño vigilm no sujeto a 24 horas (Figura 10-54).

El trabajo a turnos se define como el que se realizaentre las 6 de la turde y las 7 de la mañana (fuera del horario de trabajo diarno estandar). Los trabajadores a turnos enclayen a los que trabajan en turnos poctornos. vesperfinos o rolativos, y supone apromanadamente. el 15-25% de los trabajadores en Estados Unidos. Los horarios de sueño y vigara de las trabajadores a turvos. suelen estar desinceonizados con sus ritinos circadianos endógenos y muchos (annque no todos) de los que trabajan en horarios no estandar o rotativos desarrollanun trasforeo por trabajo a turnos (SWD por sus siglas en ingies). De hecho, se calcula que entre el 10 y el 32% de los trabajadores a turnos desarrollan un SWD y un 9,1% de los trabajadores a turnos desarrollan una forma gravede este trastorno. Una edad más temprana y un relotbiológico natural más nocturno pueden proporcionar cierta protección contra el desarrollo del SWD. Sinembargo, para aquellos que desarrollen un trastorno del sueño, puede haber consecuencias físicas y psiquiátricas. que van mucho mas alta de las de aucho/vigilia, como la sumnoleacia excesiva durante el turno de trabajo y el insomnio durante los periodos de sueño, Las personas con trastornos del sueño nenes un riesgo mucho mayor. de problemas cardiometabólicos, cáscer, enfermedades gastrointestinales y trastornos del humor

En el trastorno de la fase del ateño avanzada (TBSA). (Figure 10-52) los pacientes se acquestan antes y se despiertan antes de lo deseado, a menudo 6 horas fueradel ciclo típico de sueño/vigilia, aunque tengan un nempototal de sueho y una culidad del mismo adecuados. Los polimorfamos en el gen PER2 (un componente esencialdel reloj moleculor) se han asociado con TFSA, de hecho, existe ana forme autosópiaca dominante del trastornadenominada síndrame faméjar de rase de sueño avanzada. (SFFSA) en la que està presente ano mutación del P&R2 Ademán de descurtar atros trastornos del meño/vigilia. como el insomitto, el diagnóstico del TESA puede incluir el uso de un diacio de sueño y/o una actigitalla durante at menas una semana y la realización del Cuestionario de matafinidad-vespertinidad (MFQ). Los ancianos normaies suelen tener una forma leve o moderada de TFSA.

En el trastorno de la fase de sueño reteasada (TESR, (Figura 10-53), tos individuos son incapaces de conctuar el sueño basta las primeras horas de la madrugada y se

Trastornos del ritmo circadiano

Trastarnos das atmo circadiano

If any suspense display a real forms of our consistence of the suspense of the su

- Alteraciones del sueño relacionadas con el sistema circadiano que provocan insomnio, somnolencia diuma excesiva, o ambos
- Alteración del sueno que se asocia son en deteriore en lo social, labor al o en orillas araas, um initiale;

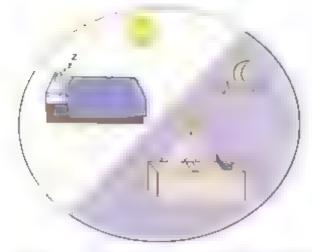
Trastorno de la tase de laugño retrasada

lo rupto a 24) heras

flastoren de la fase det suer o var juda

Frastorne por trabajo a turnos

Trastorno por trabajo a turnos



Тгамотпо рог trabajo a

II III diama

data offer?

cuendo el refor circaciono interno esta desancionizado con los refules enternas que senatan ordas y lo noche. El costomo per

100 0144 10

europo adintarriado, of trascorato de la faça de

a speed in this is to the instruction of

urries. Es ahajo no il non ano estap

Completin in lo cali a entre los bero inlacido y al ide la moriana l'es bero inde laeno, veglia de los rabajo fatre a
la los a mortales los el tan por l'iniciales

con les la recentariones motorportos me
les que la mos especiales motorportos me
les que la mos especiales el mosorporto
lo alerce la summi resoluta el asper a

tempo la california la la del disalo

contrer el que se la apaican el trempo

habitual de suoño.

Insomnio o somnolencia excesiva asociada temporalmente a un horario de trabajo

the section of the se

cos or almás asociados a nociário de labajo a folhan en an presentes dynante altimenos il mes

El registro del sueño o el seguimiento de la actigrafía (con dianos de sueño) durante

promise to distinguish a district on the district only designed as the virtual period of size in

 Le afteración del sueño no se debe a otro trastomo del sueño actual, trastomo médico, trastomo mental, trastomo por uso de sustancias o uso de medicamentos.

Trastorno de fase del sueno avanzada



trentist de třempo lotal de stoho y

calidad del mismo adecuados.

Trastorno de fase del sueno retrasada

a de sueño/vigilia típico

Trastomo de lase del sueño retrasada

tán

93/1

ours.

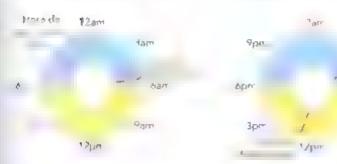
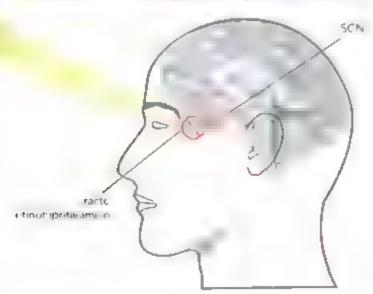


Figure 10 53 Trastomo de la rade de sueño retresede Cospacientes con trastorno de la fase de demin la tira le Magrades de con il le siene de cal problem by a first or man prime appropriate and specifical hartant una de la mariar apriles à mona do la del atos agas fois too but in to an ignified. He satisfy y all aid to history a moral a san sist angle e spear of course cambiaco a menudo pueda intelligity of the above hados for function demonstrates

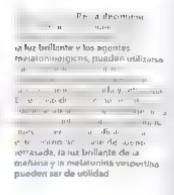
Trastorno de sueño-vigilia no sujeto a 24 horas



Trantorno da sveho vigilia no sujetu a 24 lturas. cat: person o coi discapacidad visual con in apares de aj israthe maintained and the or of a lar que a commete a les supredulesmático "if a craves del tracto retinohipotalámico. Este relaj interno de luncionamiento More Billione and do not been public de smith y la vigitio que no estasojeto a las Ze haras icaracienzado. рограмане» гединатез de sueño. sommutent a din an excessor

Restablecimiento de los ritmos circadianos







Terapia de luz brillante



Figura 10-56 Terapia de luz brillante. La terapia de luz brillante en un tratamiento circudiano. La luz brillante matutina puede utilizarse para pecienten con trestorios de la fate de sueño retrasado y anthon puede no borroix cha para los parentes con trestorio del sueño por trabajo a turnos. La terapia con luz brillante también se utiliza como tratamiento de la depresión.

despiertan a últ ma hora de la mañana/primera de la tarde. El TESR es el más comun de los trastornos del ritmo circadiano y se ha relacionado con polimorfismos en el ges CLOCK (otro elemento escucia) del reloj motecular). Al igual que en el trastorno de fase del sueño adelantada (TESA), fa duración y la culidad del sueño son normoles, sin embargo, el cambio en el horario de sueños vigilia asterfiere con el funcionamiento diario. Muchos adolescentes normales tienes una forma de TESA de ieve a moderada, al igual que muchos pacientes con depresión.

El trastorno de sueño vigilia no sujeto a 24 horas (l'agura 10-54) es un trastorno del ritmo cheadrano que afecta principalmente a las personas ciegas. Los individuos con discapacidad visual no logran ajustar el reloj creadianu interno con la luz que actúa sobre el nucleo supraquiasmatico a través del tracto retinolopotatamico. Este reloj unterno de funcionamiento libre de sucho/vigilia puede causar tanto insommo como somnolencia distria excesiva.

Pratamientos circad acos

Los tratamientos circadianos pueden ser útiles para restablecer los ramos circadianos ranto del trastorno de la fase del sueño adelantada como del trastorno de la fase de sueño retrasada (Figura 10-55). Esto incluye tanto la luz bratante (Figura 10-56) como los agentes melatoninérgicos (Figura 10-57). Estos mismos tratamientos circadianos pueden utilizarse de forma complementaria a los fármacos para la depresión en

el tratamiento de instrustiones del hamor o como compremento del modafinilo/armodafinilo para los tractornos por teabajo a turnos

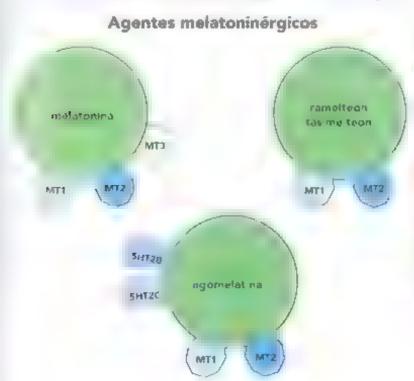
La luz de la mañana y la melatorina de la noche pueden. avada, en la depresión, el trastorno de la fase de sueño. estosada y el trasterno por arabajo a tarnos. Por otrolado, la luz nocturno y la melaloruna a prunera hom de la manana pueden ayudar en el trastorno de la fase avanzada. del saeto. El trastorno del sueño y la vegilia no sujeto a 24 horas se beneficia de la suterocuzación de los ettroos en adianos mediante el potente agente melaton nérgico. Jasmoelteon (Figura 10-57). Estos deversos teatanmentos circadianes también poeden ser beneficiosos para restablecer el reloj biologico en personas mayores normales. populator, no mountino y luz vespertino) y en adolescentes. permales (luz matutina y melatorina vespertina). Los padres consoen bien los beneficios de dejar entrar la luzdel sol de la mañana abriendo las persianas para que los adolescentes que hibertian se levanten y se pongan en marcha a tiempo para ar a la escuela.

Hiphoticas melatur

La meiatonina es el neurotransmisor segregado por la glandula pureal, y activa especialmente en el núcleo supraquiasmático pura regular los ritmos circadianos (descritdo en el Capítulo 6 e ilustrado en las Figuras 6-14 a 5-16). La melatonina despuaza los ritmos circadianos, especialmente en aquellos con reicaso de fase cuando se tomo a la hora de acostaise adecuada, no solo para los pacientes deprintales, los que tienen trastorio del sueno de lase retrasada y muchos adolescentes normales, sino también para muchos que experimentan el jel lag por los cambiés (m. quides en los ritmos circadianos por los viujes. £; " (ados los casos, la melatoriana puede facilitar el micro del sueño.

La melatunina ac da en tres situo diferentes, nusólo en los receptores de melaconina I (MT_i) y de melatorana 2 (MT,), sato también en un tercet sitio, a veces llamado siño de la mejatonina 3, que ahora se sabe que es la enzima NRH quinona oxidorreductasa 2 y que probablemente no está implicada en fisiología del sueno , Figura 10-57). La inhibición mediada por MT, de las netironas del pucleo supragutasmático (NSQ) podría ayudar a promover el sueño al dismunur las acciones del reloj» circadiano o «marcapasos» que fontentan la vigilia es este lugar, tal vez atenuando las señales de alerta del NSQ, permi tendo que predom non las señales del sueño. e indusción del sueño. Se cree que el cambio de fase y ritmo circadiano del ciclo normal de sueño/vigilia se debe a los receptores MT,, que son los principates mediadores de estas señoles en el NSQ.

El ramelteois es un agonista MT,/MT, comerciolizado para ussomnto, y el taximeltenn, otro agonista MT,/MT, te comercializa para el trastorno del sueño y la vigusa no sujeto a 24 horas (Figura 10-57). Estos agentes mejoras el micio del sueño, a veces mejor cuando se atilizan durante varios días seguidos.



Florer 10-57 Agentes melatoninérpices. La malatonine entilogena es secretada por la giándula pined y actus principalments en el nucleo suproquiasmático para regular tax amos a ideatos ha en tos tipos te neopt in prima a invitationina MT, y MT, que intervienen en al sueño, y el MT, que es la enama NRH-quinina oudorreductasa 2 ia Quality or see powers also objects for ult a librogra de lades. Mas varios agentes dele ente que ai sen sobre ios receptura, de malatico na sin fol igna mobil misma to in a to 900 receta al majenilos religitores MT MT asi como en el sillo MF. Tanto el rameltena como e sasimetrena por agonistas de los receptores MT, y MY, y parecen proporcional el inicio del suenti aunque ne necesaria notice e mais emmento ka agomeratina no solo es lo aguire sa de los tieles nos MT y ME on the ambient de regules a de los receptores de serotoxina SHT_{ack} SHT_{ack} sestá disponible como anuskeptesten fuera de Estados Unidos

No se conoce que nyoden al mantenuntento del suerio, pere at a . 10 actr el suerio na ural en aquetos sujetos que padecen sobre tode insommio micral. Se cree que las acciones dei tasienelteon en tos receptores MT son la hitte de sit eficacia para respustar el reloj circadiatio.

AGENTES PROMOTORES DE LA VIGILIA Y TRATAMIENTO DE LA SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

¿Por que tratar la somnolencia? Si la causa más común de la somnolencia es la privación del sueño, ¿no podemos tratar la somnolencia con el sueño y no con medicamentos? La respuesta corta es la mentobiemente no. Aqua discutiremos el tratamiento de la somnolencia durna excenya con varios ageistes que promaseven la e gilia como la caferno, los estimulantes, modafrado y otros, así como algunos agentes más quevos, incluyendo un IRND (unibidos de la recaptación la mantera, en el ej antigra de la recaptación la mantera, en el ej antigra de la recaptación la mantera, en el ej antigra de la recaptación la mantera, en el ej antigra de la recaptación la mantera, en el ej antigra de la recaptación la mantera de presentan tratamientos no farinacológicos.

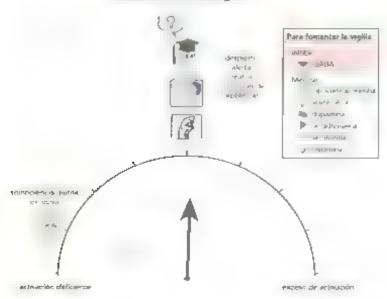
Si los trastornes caracterizados por una excesiva romenolencia diurna se pueden conceptualizar como una activación deficiente (Figura 10-44), los tratamientos que promueven la vigilia pueden considerarse como agentes que quinentan la activación cerebral (Figura 10-58). Hay varias formas de hacerlo, pero la mayoria ampuea aumentar la liberación de neurotransmisores que promueven la vigilia, especialmente la dupamana y la histamura,

410.00

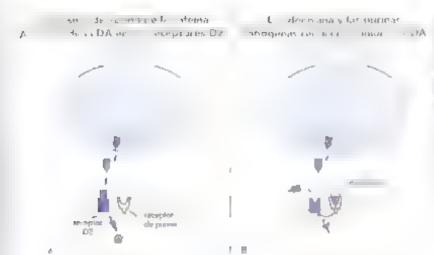
La enferna es la droga parcuacteva más constituida. en tado el mundo. ¿Como fanciona? La respuesta esque es un antagonista del neuroirmismisor adenosma (Pigura 10-59). La adenostica se menciono por primera vez en este Capitolo conto la sustancia quinnica que se sabe que está retacionada con el impulso homeostático dei sueño (illustrado en la Figura 10-110). Dado que la adenosina se ucimula a medida que nos cansarnos, esencialmente nege en cuenta el impulso homeostático. y algunos dicen que la adenosina actua como el «contable» o «registrador» de la fatiga, documentando y cuantificando el impuiso homeustatico del sueno. Curiosamente una forma de hacer un depósito en esta cuenta homeostática para ceducir este impulso y disminuir la fatiga es con un grano de café. Es decir, la cafeina, procedente del café o de otras fuentes, promueve la vigilea, reduce la fatiga y disminuye el impulso homenstàtico del sueño. ¿Cómo lo hace? La cafeiga es un antagonista de la adenosma y, por tanto. puede bioquear algunos efectos de la acumulación de adenosina, tanto a nivel molecular como conductualmente (Figura 10-59)

Los receptores nativos de la dopamina 2 (D.) se u ien a la dopamina con alta afinidad (Figura 10-59Å) pero en presencia de adenosina, los receptores D. poeden acoptanio de alenosina, los receptores D. poeden acoptanio de alenosina, reduciendo la afinidad del receptor D. a la dopamina (Figura 10-598). Sin embargo, la cafetna bloquea la unión de la adenosina al receptor de adenosina y restablece la afinidad del receptor D. por la dopamina

Promoción de la vigilia



Pigura 10-58 Promoción de la vigilia. Para tratar la comistancia dilunta escasiva, se pueden administrar restlicamentos que promueven la activación reforzando la neurotramentado que interviene an la vigilia, en particular, puterictando se dopamina y la histamina.



La cafeina antagoriza la unión de la adenosina y potencia las acciones de la DA



recentoris estan funcionalmente acopledes con clarine morptores acopti

a las que se une la doparrino y tiene un electo estimolante.
(la) Cuarrido la adoptourar se une a sus receptores, esto provoce la desensibuezación de les receptores D. (C) E arragonismo de los receptores de adempiña respecto e la caleina impido que la adempira se una o elfos y por la tando, puede polymene las acciones doparrindenes.



units — en presencia de adenda la caligura (15-94). Esta as — le la lafema interior a accionada la lopare (15). Como unidado da vija da predice la langa de gijra (5-94).

A grant to hitch the s

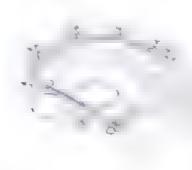
a manion de la vigilia a partir de la potens acción de un flérico ausmisores de la vigilia, impantina y minisperialina. Se mosequido clasicamente cun ametam has y tiem ministropo de la vigilia y reduce la latiga discretes de las antimates y el mos figilia y reduce la latiga discretes de las antimativa y el mos figilialismostico midantes, y estos mos mostro a vidir ciam attende de minimación sentimatico sentimatico sentimatico sentimatico de la vigilia attende de minimatico estimatica de minimatico de

doparionally en antehnomias, como liberodores de la lugariona y como la mbidores competitoris et la TV MA? La inhibición de la TV MA? La inhibición de la TV MA? La inhibición de la recapitación de metadrenalista doparional como liberalista do la recapitación de metadrenalista doparional como liberalista do la recapitación de metadrenalista doparional la como liberalista do la factiva do las legaras la sila la Relia de antetamina, la Diliantetamina y el metadrenalista aprobados para su uso respectico como agentes in antelores de la vigilla en el lactición de la nanolepsia, pero no cella aproba historia no del sucio del lastorno por trabajo a historia del acterior se del sucional la como por trabajo a historia autoque a mensión se la lactición por trabajo a historia como la lactición del periodo del lactición del sector del productiones anto de antelarional como la lactición del estar actualmente componibles para el tratamigento del

Anfetamina y metilfenidato







• Anfelatitina y medificatedato, la enteransina y el medificación con els hidros de la recuperción de nome renalista dequesta y disparsina deserva, la enteransina cene lo propietar administratorio de aboba en la mante en los circos de la como misjo. MAZ que puede nravo a la libera cene de dopumbro é portendo o on de esto nombrar municipales en los circos de la como misjo. Equiparen deservo para la como de la como y a enformación por la porte para la como de esta como mante para la como deservo de en la como de entre ent

TDAH, revisados en detalle en el Capitulo II (véanse ha Figuras II 9, II-10, II-33, II-35 y II-36) y en el Capitulo I3 sobre abuso de sustancias (véase la Figura 13-8)

La anfetamina y el metidenidato pueden administrarse para trotar la somnolencia en la narcolepsia para aumentar la disponibilidad sinaptica di la macolepsia para aumentar la disponibilidad sinaptica di la macolepsia en la carcolepsia sin causar un refuerzo significativo (Pigura 10-60). Sin embargo, la anfetantina y el metilier idato son sustancias controladas debido a su auto potencial de abuso y uso indebido, así como por la prisa adad de inductr psicosia, manta, lensión arterial alta y otros efectos secundarios, especialmente en dosis superiores a las utilizadas para tratar la atminolencia o el TDAH (analizados en los Capitulos 11 y 13). Sin embargo, son agentes muy eficaces pura promover la vigilia en la narcolepsia

Modafinilo/Armodafinilo

Macanismo de acción

El modafiollo racémico y su enantiómero R armodaficilo (Figura 10-61) son agentes prumotores de la vagilia no solo aprobados para el tratamiento de la naccolepsia, emo también como tratamiento complementacio de

la apuea obstructiva del aucho y para el trastorno por trabajo a burnos. Se cree que estos agentes actuanprincipalmente como anhibidores del transportador de dopamina (TDA) o de la bomba de recaptación de dopamina (DA, (Figura 10-62), Aunque el modafundo es un inhibidor débal del TDA, las concentraciones del farmaco que se ateanzan tesa una dosta oral son bastante. altas y suficientes para tener una acción sustancial sobre el TDA. De hecto, la farmacocinética del modafinao sugiere que este fármaco actim a través de un iento aumento en los níveles plasmáticos, sostenidos durante 6-8 horas y una ocupación incompleta del TDA, todas chas propiedades see podr an ser ideates has a an nentarla actividad túnica de la dopamiata para printiover. ia ig au figura (63 en agar de la actividac dopaminérgica fásica para promover el refuerzo y el abuso (véase el Capitolo II sobre el TDAH y las Figuras 11 9, 11 10, 11 33, 11 35 y 11-36, así como el Capítulo 13 sobre abuso de sustancias y la Figura 13-8). Una vez que la liberación de dopartuna es activada por el modafinilo, y el córtez se escita, esto puede conducir aparen emen e a la abemeión de histamina desde el púcleo tuberomamilar (NTM) y a controuación una activación del hiputalamo lateral con la liberación de orexina para estabilizar la vigilia (Figura 10-63).





C. 445 19 AT Modafinito y armoustriilo E-modafinito y de dos enontromeros. B y 5- el enactiómero E-ha sudo desar otrou y comperiplicado como armodafinito fanto el modafinito como al armodafinito às creo que actuali puedontrantemente como infilhictores del pransportados de transportados de trans

Sin embargo, la activación del hipotáramo lateral y la hiberación de orexina no parecen ser necesarias para la acción del modafinalo, ya que el modafinalo sigue fornentando la vig, so en pacientes con pérdida de neuronas de orexina en el hipotálamo en la narcorepsia. La activación del NTM y de las destronas hipotálámicas laterales puede ser secundaria y derivada de los efectos del modafinalo sobre las neuronas dupantanergicas.

Un agente relacionado que promueve la vigilia es el emonero il del modabnito manacio armonemido (Figura 10-61). El armodafinilo tiene un tiempo más prolongado para nicanzar los niveles múnimos, uno vida media más larga y una mayor concentración plasmática entre 6 y 14 horas después de la administración oral que el modafinilo racénuco. Las propiedades farmacocinéticas del appodafanilo podrían mejorar teóricamente el perfectimen del modafinilo, con una mayor artivación del disparo fásico de la doparrona, posiblemente eliminando la necesidad de una segunda dosis diaria, como suete ser necesario con el modafinilo racemico.

Necolupua

El modalmeto/armodafinilo son tratamientos eficaces de la somnolencia en la narcolepsia, aunque puroblemente no agan tan potentes como la anfetamina y el metilfenidato. Sin embargo, no se han realizado ensayos comparativos. Además, el potencial de abuso del modafinilo/armodafinilo es muy reducido en comparación con la anfetamina y el metilfenidato, y los efectos secundamos no son tan graves. Además, tanto el modafinilo cumo el armodafinilo están aprobados para el tratamiento de otros dos trastornos para los que la anfetamino y el metilfenidato no están aprobados,

a saber, para el trastorno por trabajo a turnos y como tratarmento complementario de la apnea obstructiva del sucho (AOS)

Apnea obstructiva dal sueño

la tratamiento de primera linea para la AOS (Figura 10-49) es la presión positiva continua en las vias respiratorias (PPC) (Figura 10-64). Aunque el t alasti eccaçon PC es pastante chiac y se cademostrado que reduce las taxas de hospitalización y los costes sanitarios, las tasas de cumplimiento son escasas (54%). Para los pacientes que no soportan la PPC, existen otras opciones de tratamiento que pueden considerarse, como la presión positiva binivel en la via nêrea de las vias respiratorias (PPS), la presiónpositiva de las vias respiratorias (PPA), aparatos orales diseñados para estabilizar la mandíbula y/o la lengua durante el sueño, y varias ciruglas para corregir los atributos físicos que pueden contribuir a la AOS. Además, hay varias intervenciones conductuales que pueden ser útiles para mejurar la AOS, como la pérdida de peso (hasta un IMC inferior à 25), el ejercicio, evilarel alcohol y sedantes a la bora de acosterse, y la terapia posicional les decir et les de una moch la alor y objeto que impida que el paciente duerma de espaldas). El modafinilo y el armodafinilo estão aprobados especificamente como complementos del tratamiento estàndar de la obstrucción subyacente de las vías respiratorias, que suele ser inadecuado para tratar la hipersomnia asociada a la AOS. Dadas las bajas tasas de cumplimiento de la PPC, el modafinilo/armodafinilo se at-liza a veces «fuero de ficho» para la AOS como monoterapia para pacientes que no toleran la PPC.

Mecanismo de acción del modafinilo/armodafinilo



Ergura 10-62. Mecantemo de acción del modafinito se unan con ciábil artinidad al transportador de dopareiras (FDA); sin embargo, en transportador de dopareiras (FDA); sin embargo, en transportador de dopareiras (FDA); sin embargo, en transporta (FDA); sin embargo, en transporta (FDA); sin embargo, en transporta (FDA); en transporta (FDA); en transporta (FDA); en transporta (FDA); en transportación (FDA); en transporta

Trastorno por trabajo a turnos

rastorno por trabajo a turnos (Figura 10-51) puede ser dificil de tratar, especialmente si el paciente tiene un horario de trabajo cambiante e anestable por (urnos. Basta con decir que los trabajadores a turnos auelen tener aueño, pero aun asi deben trabajar, conducar y funcionar. El modafinilo/armodafinilo puede saponer una gran diferencia en la capacidad de un individuo para funcionar con el estado de alerta cuando se safre el trastorno por trabajo a cursos. Complementar el modafinilo/armodafinilo con una terapia de ritmo circadiano suele ser útil (Figura 10-55). Esto incluye tentar de reajustar el reloj biológico con la cuz de la mañana (Figura 10-56),

especia mente cuando se necesita funcionar durante es du con sueno. La exposición a la log altera los reterios eticadimus y supr me la liberación de melatoriusa. El tratamiento con 10.000 lux de suz agui brillante durante 30 minutes al die puede utilizarse para rescablecer los ellenos carcadianos (Figura 10 %). Es importante que la adio nistración de la terapia de luz brillance debe seresté programada de acuerdo con la fase circadinos de recreción de metatonina del paciente, administrando la luz aproximadamente 8 horas después de la secreción nocturna de meiatonina (si es posible ampi ficada por una dosts oral de un agente melaconmèrgico, Figura 10-57) o de acuerdo con una curva de respuesta. o la 1922 brillante predeterto nada. Una forma de terapio de lux brillante, la terapia de sintulación del amanecer. aplica una señal laminosa lenta y crectente al final der ciclo de sueño. Los datos muestran que el rendimiento. el estado de alerta y el humor dura de el turno de noche pueden mejorarse en los trubajadores a tuenos mediante el reentrenamiento de los citmos carcadianos.

Somemetot, on RO que promueve la vigilio.
El solriamíciol es un agente recientemente aprobado para la sommolencia diurria, tanto para pacientes con narcolepua, como para la obstrucción de las vias trespiratorias en pacientes con AOS. Actúa mediante la unhibición de la recaptación de noradrenalina y depareina (véanse el Capítulo 7 y las Figuras 7-34 a 7-36), y parece ser más potente que el oupropión en este aspecto, y menos potente pero más tolerable y menos abusable que las anfetaminas o el metilfenidato. Su corta vida media es coberente con la dosificación mistulina, que desaparece a la hora de dorrair.

Pitolisant, aniagonista H, presmáptico El pitolisant (Figura 10-65) es un fármaço con un nuevo mecaniamo para mejorar la vigilia en la navcolepsia. bloqueando la acción norma, de los autorreceptores H, presinaptions (Figura 10-66A,B) para inhibir la liberación de histariana. La inhibición del receptor H, presináptico provoca la desintifición (es decir, la liberación) de la histamina presináptica (Figura 10-66C), lo que favorece el despertar. Pitolisant, antagogusta del autorreceptor H. presináptico (Figuras 10-65 y 10-66C), está aprobado para el tralamiento de la narcolepsia, y hay observaciones anecdóticas de que puede ser eficaz también en la cataplexia. El pitolisant no es una austancia controlada y no liene potencia, de abuso conocido, se está probando para mejorar la somnolencia diserna excestya durante eld a el dicaso de la Asis i pri sant priede ser demasando activador, provocando ansiedad o insomnio. Los estudios sugieren que puede ser tan eficaz como el modafinilo, pero quizas no tento como anfetamana/ metafenidato para mejorar la sominolencia di urna excesiva.

Modafinilo/Armodafinilo

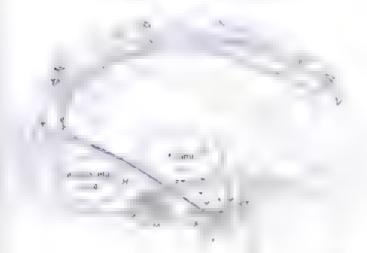
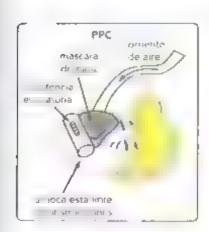
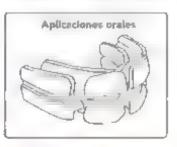


Figure 10-53 Moderniforermodermia en los carcellos de vigilla. El broqueo dal memporador de dipermia FLIA por modefinitorarmodefianto conduce a un aumento de la activación tomas deparamento de la activación de los armodesimentes y que presenveren la vigilla. En concerbo, la interación contral de nemotrantemientos promoteres de la vigilla que conduce a la liberación de histamian en al necleo cuberomamilar. NIMI y una mayor activación del histamia en al necleo cuberomamilar. NIMI y una mayor activación del historia del correspondiente arexen que estabiliza la vigila.



Tratamiento de la apnea obstructiva del sueño





UABA.

o prepirolina
dopemena
noradrenalma
o polarrena

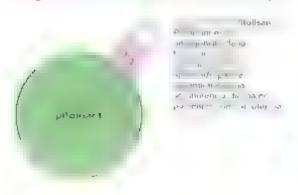
прослемна/он. - а

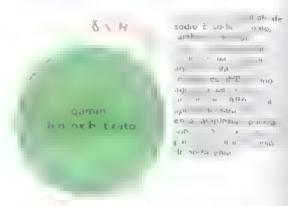


ngura 10-64 Tratamento de la apries obstructiva del sueño. El tratamiento de primiera livia para la apries obstructiva del sueño AOS) es la presión positivo continua en las vies respiratorius (PPC). También hay otras opciones de tratamiento, como aparatos ordins e interesociones queltiglans los modicamentos pueden utilizarse como complemento para tratar la semnolericia diurna excerna accorda a la AOS.

Uniforts de audio y man aropsin, car ip a ma

an embato de xodio (Figura 16-67) también se conoce como y hidroxibutirato (Gliß), y actua como un agonista completo en los receptores GHB y un agonista pricial en los receptores GABA_p (Figura 10-68). Como agonista parcial GABA_p el ox bato de sódio actúa como antagonista cuando los niveles de GABA son elevados y vomo agonista cuando los niveles de GARA son bajos. El CHB es en realidad un producto natural presente en el cerebro con sus propies receptores de GHB sobre los cuales actúa (+ igura 10-68). El GHB se forma a partir del neurotransonsor GABA. Se cree que el oxibato de sodio aminenta el sueño de ondo lenta y prejoca la catagleza a través de estas acciones en los receptores GABA.











Mecanizatio de acción de pitafasant cos receptores de historia a 1 di son autoriseneplares per parte os y 6 a orial mino. A Councillo y el pero de haciano de la Councillo y el pero de la del productio de la del pero del pero de la del pero del pero de la del pero del pero

Nº canismo de acción del oxibato de sodio (Xyrem, GHB)





E) exibito de sodio está aprobado para su uso en la carapletta y la sommutencia excesiva, y pureor esciorar el sueño de onda lenta y reducir las alucinaciones lupuagogicas y la parálitas del sueño. Am, en lugar de mejorar las nettrotransmisores que promueven la vigida como cualquier otro tratarmiento para la sommolencia diuma encesiva, el exibato de sodio supuestamente permite dorrum tan bien por la noche con la restauración del sueño de ondas lentas que no se tiene sueño dutante el día.

Debido a su potencia, de abuso y a su colorida historia, está catalogado como una sustancia controloda y sus sumanistros están estrictamente regulados a través de una farmacia central en EE. UU. La prensa la ha etiquetado como la droga de la «violación», ya que puede usacse con alcohol para este fin dejando inconsciente a quien lo consuma y causando unmesia durante el tiempo que dura la intoxicación involuntaria. Debido a que aumenta profundamente el sueño de onda lenta y la hormona



del crea umento que acompaña al sueño de onda lenta, umbrén fue también fue usilizado cabasado) por los atictas para metorar el condimiento especialmente en la decada de 1986, cuando se vendra sio receta co las tiendas de alimentos saturtantes. E, 116 se milita en algusos parses enropeos como trata mento para el alcobolismo. Debido a la mejora observada del sueño de unda lenta, el GHB ha sido probado con exto en la fobromialgia (ver Capítulo 9 sobre los studromes de dolor como la fibriomalgia, y se utiliza ocasionalmente «fuera de ficha» para casos refractarlos

0

RESUMEN

La neurobiología de la vigilia está vincu ada a un sistema de activación que unitza los cinco neurotransmisores histamana, dopansino, obradrenafura, acétilcolina y sernionom, y los neurotransmisores estabilizadores de la vigilia, fas orexunas, como componentes de: sistema activador reviculas ascendente. El sueño y la vigilia también están regolados por un (oterruptor

 h. jotafamico, con neuronas promisoras de la vigilia en el núcico fuberonasmita, que utilizan la historiam como neuroparamisor, y neuronas promotoras del suedo en el nucleo preóptico venirolateral, que utilizan GABA.

la síntessa, el nictaborismo, los receptores y las vias de los neurotransmisores histamina y orixina. Se repasa agualmiente el fitsomino y sus tratarmientos, así como los mecanismos de acción de varios agentes hipróficos clásicos incluyendo las benzodiaceptinas y los populares

positivos (MAP) de los receptores GABA, Otros hipróticos revisados son la trazudena, los hipróticos melatoramergicos y los antilhistaméricos, así como los nuevos antagonistas duales de los receptores de orexina (DORAs). También se describe la sonnolencia diurna excesiva así como los mecanismos de acción de los tirinacos que promueven la viguia, el moduliralo, la cafelna y los estimulantes. Fina orante, se explican las acciones del y-hidroxibutirato (GHB) y una serie de ouevos farmacos que promueven el sueño y la vigilia.

Sixtomas y circultos, el TDAH como trastorno del córtes, prefrontar 449
TDAH como trastomo de "afinación" meficiente del córtex prefrontar por dopantina y noradrensima 454
Neurodesarrollo y TDAH 463
Tratamientos de TDAH 466

¿Qué sintomas se deben tratar primero? 466 Tratamiento estimulante del TDAH 467 Tratamiento noradrenergico del TDAH 480 futuros Tratamientos para el TDAH 484 Resumen 485

El trastorne por déficit de atención e hiperactividad (TDAR) no se considera tan solo como un trasturno de la "atençión", na trese que incluse la "hiperactividad". Los cambios de paradigma están alterando las opciones de tratamiento en todo el espectro de sintomos del TDAH, desde la falta de atención hasta la impolsividad y la hoperactividad, así como a lo largo de todas las fases de la vida, desde la infancia hasta la edad. adulta. Este capitalo aporta una breve revisión de sa psicofarmaçologia del TDAH, incluyendo solo una somera discusión de los síntomas y tratomientos para el TDAH, por lo que deberà obtenerse una información. jás detanada de la descripción clínica completa y los criterios formales para duignosticar y valorar el TDAH. y sus sintomas consultando nivas fuentes de referencia. estándar. Agui, la explicación enfatiza la relación entre diversos circuitos cerebrales y sus correspondientes neurotransmisores con los diversos sintomas y comorbilidades del TDAH. El objetivo de este capitolo es dar a conocer al lector ideas acerca de los aspectos clusicos y biológicos de la atención, impulsividad,

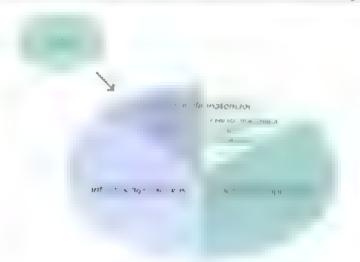
peract vidad, hipoencitación: hiperexcitación y agunos de los aspectos relevantes en el tratamiento de los adultos con este trasforno. Para deta les de dosis, electos secundarsos interacciones estre fármacos y otros aspectos relativos a la prescripción en la práctica climica para TDAH, el lector deberá consultar manuales de farmacotogia de referencia (como Psicofármacologia esencial de Stabil: Gina del prescriptor).

SINTOMAS Y CIRCUITOS EL TDAH COMO TRASTORNO DEL CÓRTEX PREFRONTAL

E) TDAH se define por una triada de amiomas. natención hiperactividad e impulsividad (Figura 11-1). Actualmente, existe sa hipótesis de que todos estos.

sationias surgen en parle por anomahas en varias partes del cortex prefrontal (Figuras 11-2 a 11-8). Especificamente, los sintomas más prominentes de "matencion" en el TDAH, en concreto sin omas de disfunción ejecutiva e acapacidad para la atención mantenida y por tanto para la resolución de problemas, se relacionan hipoteticamente con un procesamiento de la información insuficiente en el cóctex prefrontal. dorsonateral (CPFDL) (Figures 11-2, 11-3, 11-7). El-CPFDL puede activirge mediante una prueba de función ejecutiva, como el test » back, que poede ser controtado en pacientes conscientes que se someten a un escaner cerebral mediante resonancia mugnetica funciona (RMf) (explicado en Figura 11-3). Los problemas para activar esta parte del cerebro concurren en varios sindromes que comparten los sintomas de disfunción eleculiya, no solo TDAH sino también esquizofrenia (mencionada en el Capítulo 4), depresión mayor (mencionada en el Capítulo 6), la mansa (mencionada en el Capítulo 6), la ansiedad (expucada en el Capítulo 8), los trastornos del dolor (explicados en el Capítulo 9) y los trastornos del sueño y de la vigilia (explicados en al Capítulo 10). Se puede observar lo neficiente del procesamiento de información en este circuito concreto del CPFD1, cuando al someterio a una "carga" cognitiva se puede relacionar cun el mismo sintoma en muchos trastornos psigniátricos diferentes. Por esoahora el diagnóstico en psiquiatria se despiaza desde la descripción de sindromes categoricos que merclan muchos sintomas (como el DSM y CIE), hacia una caracterización de dimensiones o campos suntonsalicos individuales como disfunción ejecutiva que trasposan muchos trastornos psiquiátracos. El énfaso en los sintomas más que en el diagnóstico es la lendencia en gran parte de la investigación neurobiológica conel objetivo de encontrar mejores correlaciones con la neuroimagen, los biomorcadores y la genética.

TDAH deconstrucción del sindrome en sintomas diagnósticos



optional end

TDAH correspondencia de los síntomas del TDAH con sus circuitos



E. Correspondença de los harmans del TEAH, un sur includos Se o le que el montendo de TEAH, un sur includos Se o le que el montendo de la montendo del montendo de la montendo del montendo de la montendo del montendo de la montendo del montendo de la montendo del montendo de la montendo de la montendo de la montendo de l

Otra dimensión de la distrucción electriva en el TDA-II es la materición ado tora la los ser capacita comientrarse o la menora de la distrucción eject, iva a lectromente desenta. El silicona de dificultad para concentrarse materición selectiva esta raportetria nente relationado con amprocesamiento de información metecamiento ana parte diferente del cerebro, concretamente el conexiciones anigmado.

anterior dorsal. C. A.c. Figuras 1, 2, 1, 4,5, 1,7, FLC 4,6, puede nel varse mediante antitest de atencion selectiva, como el test de bitropy expitación en la ligara. 1, 1, 1,05 pacientes con TDAH suelen, a larral activar esta parte del prehim a lando elter foca izar su atención. Ela tivar esta parte de cerebro de forma musicar y solo con un gran es nervo y se latigat, muy rapidamente.

Evaluación de la atorción mantenida y de la resolución de problemas con el test n-back



1000	1 2 /6	ención nam	rientista
	11 11	4.	
hij	Ц	31 100	
	- 1	1674	d'
	1111		11 11 4
le	p.	4 7	
il	11:11	20 0	0.100
j.	ph the	DEFIT OUR	151
11	illicole	* 11	11 - 15
11		P 11	11
pr 11	5117-111e	1 11 11	a plat
Lift is	man de	D 155 1 65	ar -or
11	h ' il	tanadir - at	6 Pa 100
	ıl		- 0
	ALCOHOL:	in the C	a
V de	- (2 mm)		work spi
447	411	11 21	
п	and II	a 10	0.0
h	pp as		the trace
Lu	е ра	on the	211:11:45
L' 19	Dilledeire.	of other	11-11-11
	-1		It It
Į.	H-1419	11:11:11	11 7171
BLICE	71		5 10 1
20	io ii dea	a flat of	de inquisit
41.1	15		

Evaluación de la atención selectiva con la targa Stroop



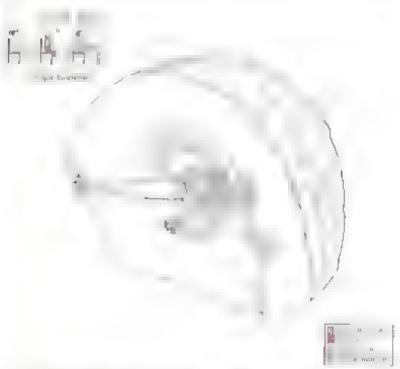


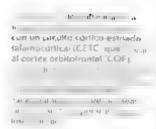


Attendigg sela- tiva.

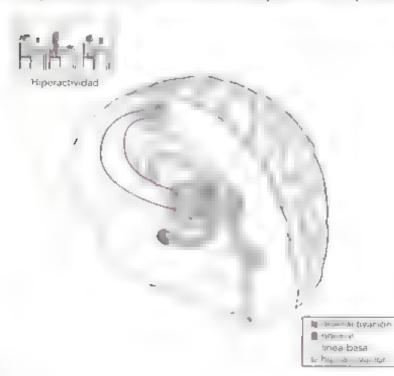
barea probabilità a armir de le la dischier nace of the force assemble the country dried ruite corni olesti ado mapricocome a que rem granteme destax com a una disconstrucción de grad the price a principle or design and the second control of the seco despilés al latamo y regresa or c'Ad o cortes dorsal cingulado anterior. Una activación deficiente y/o melicar en este región del carabro puede de 12 en sint mas como prostar poca atençion a les devaltes cometer. pt ex po. hex majo de o partipe tor to other in the only officer imp is a aten-ion selectivally loc tanto debena a tival e. Cf. a.a.b. cores on at it quality arely lot he difeet to wromp trop eigeneral gun its partir pantes nomuren e colo con e que esca con italina parabra en lugar. de des la prapia publica. En oste a no opempe aparar a a il esta escula ec naranja. La respuesta Corle 38 es pr. Abio Ababia y

La impulsividad esta modulada por el cortex orbitofrontar

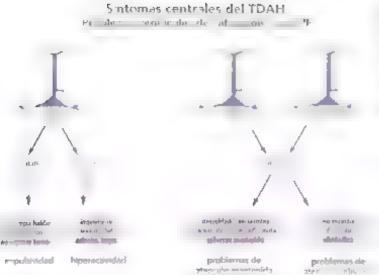




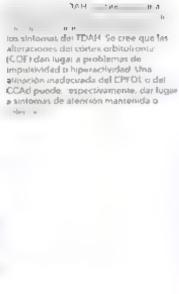
La hiperactividad motora es modulada por el cortex prefrontal



Hippracleydad La according to an expression as a higher net transport or any day of ole etc. pricomos quede se i richilo acia meso ante un circuito contico estrada. te amico codulati aci va dos ja or the few merculy grown intel of putamen e hade air ai despues al falamo y regresa a one promoterm to bet elles somes in ones dehipavar is the entroise has sein Tuye no parar de moverse. te initia se del asiento i peren trepar, ester constantemente en marchs y terms difficulted pare jugar hanquilamente.



y resolución de problemes





como bidos E - m- mante, ado del curtos protectos en mante, andre CEVM) puede a sociado con sintomas comórbidos que, a menudo, se observam en poderese con TOAH, fales como sintemas propios del trastorno de conducta o del trastorno o poser anal de infante um or le estado de amino intercutiva y attributado.

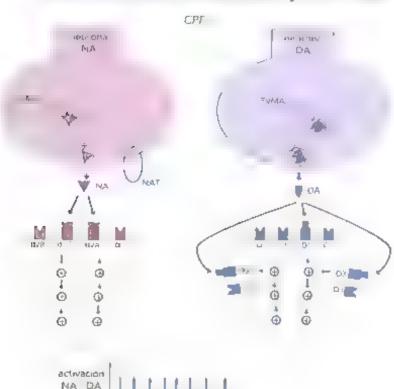
Otras áreas del cártex prefrontal que hipotéticamente no benen un funcionamiento eficier e es el DAR una el còrtex arbital, ogtal (COF) relacionado con sinconos. de impulsivadad (Figuras L. 2, 11-5, L. 7) y el área. motora complementaria, relacionada con untomas de inperactividad motora (Figuria 12-2, 12-6, 12-7). El-COF está hipotéticamente relacionado con una ampliaarterials the a set their atophical is a cipropositricos, incluyendo anpulsavidad en el TDAH (Figuras 11-2, 11-5, 11-7), impulsividad y viniencia enla esquizofrenia (expoestos en el Capítulo 4), tendencias sutcidas o autotidabilidad en la depresión (expuesto en el Capítulo 6), impulsividad en la mania (tratado campail may oppose accordend abuso de sustancias (explicado en el Capatulo 13). Los tuntomas impulsivos en otros estados paiquatricos comúnmente comorbidos con el TDAH también extán hipotéticamente relacionados con el cortex 9 if ontal completiste en e sasie sale oposición desafiante y trastorno bipular (Figura 11-8) La impulsividad/compulsividad se expone amphamente

en el Capitulo E3 sobre diversos trastornos, entre útros abuso de sustancias, trastornos a miento no y traducino absesivo compulsivo (TOC)

EL TDAH COMO TRASTORNO DE "AFINACIÓN" INEFICIENTE DEL CORTEX PREFRONTAL POR DOPAMINA Y NORADRENALINA

Los pacientes con TDAH en teoria no pueden activar las áreas del córtex profrontal adecuadansente en respuesta a tureas cognitivas de atención y solución de problemas (funcionarmento ejecutivo) (Figuras 11-7 a 11-21). Esto podría ser debido a los retrasos observados en el neurodesarrollo en las conexiones sinápticas corticales prefamidades en el TDAH (véanse las Figuras 11-22 y 11-23), le que provoca una "afinación" madecuada del procesamiento de la información en los circuitos prefinntales regulados por la neurotracionasión de

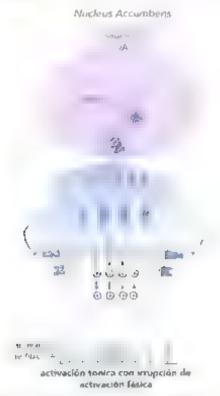
La activacion neuronal basal de NA y DA es tónica



activación tómica

 Activación fraça; tonica ages campriles a pacion prefrontar cortical y por tanto la ugular in de a atenciars y languara. se ha a sik a bie ginde digition, gie Topponing OA y naratheoalina NA Er viindiciones narmaio i NA y a DA liberada en el coptes prempre al on Your first pay on ecoplares or facencommas por majorinas per intlendo una lansini ilo de señol y activación neuronal optimas. A piveles mas mouses as to NA puede majoral at funzion corto al presionita, acosternata iot receptorer postunaptico a_{de} De mismo mode, los niveles modestos de DA astronia anios, eleptores de a nomina ly titoly illinon una inejora para e funcionamiento. cort a profroma Enter aso de los scremas DA y NA la moderación es tin dudá algu c ave

La saliencia provoca activación neuronal fásica en los centros de recompensa



Floure 11-10 Activación fésica provocada por saliancia. Mientras que la activación tómica, como se ha visto en el cortex if some sin productive whiles it towns no or holds on poco de activación fásica de las neuronas DA en el mucious. accombiens puede ser bueno. La activación fésica derá lugar a irroy one delliberación de DA y sando, esto acimie de namera. or the winder refer sor an appropriation on the committee to orma saferar experiencias la struto aix por paradistract odiii on, desameno profesional, etc., Cuando este sistema. sij ign gang kasaji je iar av puede inducir, na adayatson topamoregical designs of the que refuerza hi ne a losa de toma drugas do abilito por injuir pin en cuyo icuno de recompensa pueda queda ratenida y ign im an an seguidos de devarrollo de ronductas compulsivas. desconvoledes para buscar esas sustancias.

noradrena...na (NA) y dopactina (DA) (Figura 11-9 y Figura 11-30). Esta es la misma red de excitación que se discutió en el Capítulo 10 sobre el sueño y que se ilustra en las Figuras 10-1 y 10-44.

5) la activación de las neuronas NA que inervan el cortex prefrontal es demassado baja en el TDAH (Figuras 11-11 y 11-12), habria una madecuada estimulación "tómica" de la NA que establecería el "tomo" basal de la neurotranamissón noradrenérgica demastado bajo. El bajo tono de NA contribuye hipotéticamente a la

disfunción cognitiva en el FDAH. Eigura 11.1. I y estir. Ja preferentemente los tereptores notadicineigora más sensibles en las neuronas protos tápticos (Figura 11.12). Aumer sur modescamente los noveles de NA inejora hipotéticamente la función cortical prefrontal estinujando los receptores ti.,, postonapticos mas sensibles (Figura 11.12), pero un aumento excesivo de la NA, como puede ocurrir en attonciones de estrés o en conductones cumorbidas como la ansiedad, el abuso de sustancias y la mania, podría conductr a un deterioro de la memoria de trabajo cuando los receptores ti., y (3 energia estables.

(3 a 11-15). Por to tanto, as neurotransmisión de NA debe afinarse dentro de un "tono medio" ni demassado alto rodentastado bajo.

(Figura 11-15) para optanizar el funcionamiento cognitiva. Del mismo modo, si la activación de las neuronas de DA que mervan el cortex prefrontal es también demassado baja en el TDAH, habria hipotéticomente ana estimulación "tonica" madecuado de la DA, estableciendo un "tono" basal de la sujapais dopaminergica. demastado bajo en reposo (Figuras 11-11 y 11-12). La baja liberación de DA extirusla preferentemente los receptores dopa minérgicos más sensibles en las neuronos postsinápticas (es decir, les receptores D., Figura 11-9; réase también et Capítulo 4 y la Figura 4-9) pero estimula. madecuadamente los receptores D1 menos sensibles Figuras 11-11, 11-12, L. 15 y 11-16), lo que provocaria seña zación neuronal madecuada y disfanción cognitiva. Aumentar modestamente los niveles de DA puede mejorar la función cortical prefrontal, en parte, al aumentar primero la señalización tómica en 106 exeptores D., Inego en los receptores D. moderadamente sensibles, y finalmente en los receptores D, menos sensibles (Figuras 11 9, 11 11 a 11 13, 11 15 y 11 16; véase también el Capítulo 4 y la Figura 4-9).

Las neuronas dopaminérgicas é, particular también pueden presentar explosiones de activación, llamada fasica (Figura 11-10) con una rafaga de liberación de dopamma que involucra a los tres aubtipos de receptores. dopaminérgicos. La liberación de DA fásica reforzaría. el aprendizate y el condicionamiento de recompensa, aportando la motivación para buscar naturalmente emperiencias de recompensa. El sistema DA está programado de forma adeptativa para activarse de manera fásica cuando hay entradas sensoriales pertinentes y notables, como los asociados a la educación el reconocamiento, el desarrollo de la carcera, las conexiones sociales y farmmanes enriquecedoras, etc. Potenciar la senatización fásica de la DA modestamente para que las larcas cognitivas puedan ser ejecutudas eficientemente es hipoteticamente el objetivo terapéutico en el tratamiento del TDAH. Sin embargo, cuando el sistema DA fásico. se activa en exceso por el estrés o la comorbilidad de condiciones como ansiedad, abuso de sustancias, o manta.

Función cognitiva en el TDAH: ¿es deficiente?

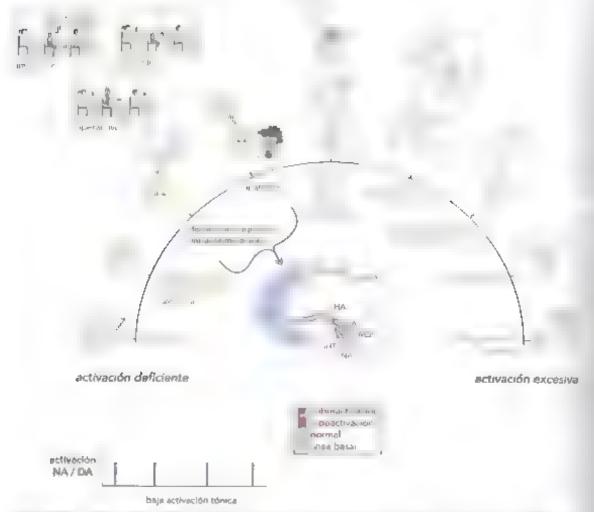


Fig. 1. Función regintiva en el TDAH: ¿es deliclente? La activaçión funciona como un interiuptor de intensidad con muchas fasor a lo rargo de experior. É lugar de especific en orque uno sono la militar al fuenciado pur viria entra districción que promisiven al desperior, cuma de la samilidad a nortal comanda. No la las desperior de la antidad de la desperior de la constitución a nortal comanda la neurotración significada uno entra desperior alega de funcionario de la fuención de estos necion de constitución con constitución de la antidad de la constitución con constituado de la desperior de constitución de constitución de la constitución de la desperior de constitución de la desperior de la de

empeora el musionamiento cognitivo con demastada al matien 19 mas 1. 13 a. 1. 63 c. di ema 194 asteo puede inc. so ser sec testrado por las deugas, e inducar ma estimatación de DA descontrolada recurvando al recontrol isa de las caregas, to cua casa a antido so compansivo. Escando extensa nerve en el Capitalo de Por to ta no, se ciere que tos inveles moderados, pero

no altos o bajos, de estimulación del receptor Disonibene telesosos para escablece el intensión ser o opinenzar el tuncionamento cortica prefronca. Eguras 1, 1, y 6, sis receptores postsinapticos l'i predominan el el cortes prefronta estimato esta ado fanciona estimado estati sentenza esta no estati in intraesa maiguos trisobreestrumados. Eguras 1, S.y., 1, 16)

TDAH y activación deficiente: Señales de NA y DA débiles



12 TOAH y acdesorous Ademas de ser un artor lava en las sus de activación al cortex particular (CPF) as tumbrée la principul área corebral. donde hipototicamento se dan for glayaquilibrios en los elstames derioradienalion (NA) y slopamina DA) en el 1DAH. Una sonalización deficiente en les vits de NA y DA del cortex profrantal se refluja en una manue estimulación de los receptores posisinapticos. En concreto, fas. receptores D_i, que son relevantes pero of functionaments cognitive, up son may sentibles a la dopamera. por la tanta no se estimulan cuando ns niveles de DA son bajos. Elauminto de los necles de NA y DA majorana hipotéticamente et funcionamignio cortical prefrontal a través de una estimulación relorzada de los receptores n_{as} y una mayor estemutación de los receptores D.

En el cortex prefrontal, los receptores Ct,, y D, suclenestar localizados en las espinas de las neuronas corticales piramidales y puede au dejar paso a las señales entrantes (Figuras 11-17 a 11-21). Los receptores alfo 2A estánretacionados con la molecula adenosin munofosfato efelico (AMPe) via la protetoa Gonhibitoria, o Gi-(Figura 11-17). Los receptores D. por otro lado, están relacionados con el sistema de señalización AMPe via la proteina G estismulatoria (Gs., (Figura 11-17). En ambos casos, la mojécula AMPc une los receptores a los canales. catiónicos (HCN) regulados por mudeótidos cíclicos y zetiyados por hiperpolorización. Un cima, abierto dara lugor a una resistencia de membrana, desvianda las inputfuera de la espina. En presencia de un canal abierto, la ser i e flagas, jeror na perdiendose Sin corbargo. cuando estos canales están cerrados, la señal entrante sobrevive y puede ser disigida hacia la neurona para reforzar la conectividad de red de neuronas similares y dar tugar a ja señal y respuesta adecuadas.

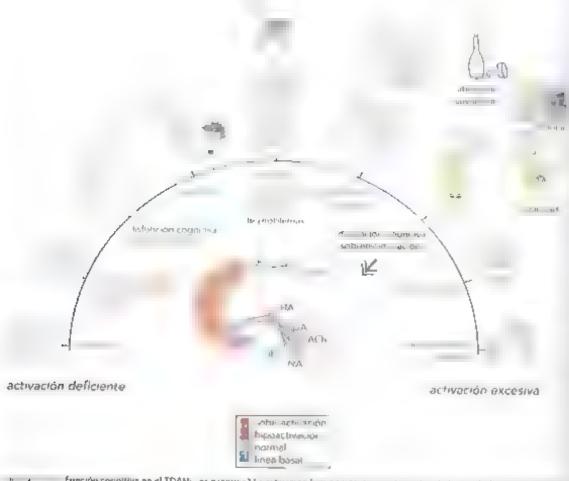
Ciundo la NA, o un agonisto noradrenérgico, se une a un receptor de ci_{sa}, el sistema unido a Gractivado inhibe Aventerando aspertanta (N. Fig. 3). 1-187 cuerre del conol permite que la señal pase por la espina hasta la neurona, reforzando asi la conectividad de red

con neuconas almilares (Figura A A8). Así, en general, en el cóstex profrontal la estimulación de receptores α_{ik} retuerza las señales entrantes

Por el contrario, la estamplación de receptores () da lugar a un debilitamiento de la señal (Figura 11-19). Es decir, cuando la DA, o un agonista DA, se une a un receptor D , el sistema anido a Ga activado datá lugar a un aumento de la estimulación o aperturade canales HCN. La apertura de los canales HCN, especialmente al ca excesiva, dará lugar a una fuga de señas lesviando cuasquer rigris, nera de a esp. a-De modo que ana excesiva estumulación de receptores D, en contraste con la cutimulación de receptores or, resultant en la disspación y/o debititamiento de la señal. El mecanismo de acción de receptores 🚓 (Figure 11-18) y D. (Figure 11-19) explica en general por qué es preferible la estimulación moderada. de ambos tipos de receptores (Figura 11-17) para reforgar la ratio señal/rundo en las neuronas corticales prefrontales (Figura 11-20).

¿Qué ocurre tras una estimulación concurrente de receptores α_{ij} y D_i por NA y DA respectivamente (Figura 11-20)? Mientras la localización y densidad enacta de receptores α_{ij} y D_i en diversas áreas corticales

Función cognitiva en el TDAH: ¿es excesiva?

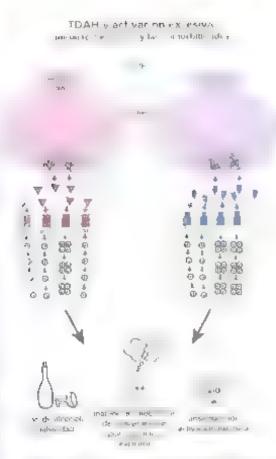


Función cognitiva en el TOAH: ¿es exceptes? Ca activación (que una como un energitor de interesidad con muchas) iser al o esgo del el ser tro. El lugar dent o un especia el servición por válior neu interesidades el monueven el despecia a tomo a histan el MA dopamena. Da notadematina MA serotorina SHT y aceticnina. ACh, Cuando la neurotransmisión esca equilibrada el individu. esta despecto alerta y rapar de funcional ciem las alteste innes en un transporte de innes naturalmento de

ann estan en intensa investigación es pusible el aplicar la misma neur ma pirantidal el orendo il m. NA desde el meus cormens. LO en una espira el liput DA desde el area tegimen al ventral. A le pen otra espira a si los siste nos son correctamente la lados la estimulación del receptor la puede reducir el midri y la estima acum del receptor compuede automater la ser al cando como texpitado. La ritea del neigna del receptor de puede automater la ser al cando como texpitado. La ritea del neigna del receptor al puede del receptor de puede del neigna del desde del presentado del receptor del puede del pu

una niene or dir gida adechada (figuras 1 5 11 c) una concent ación en una la ealespectica y olyader lade control de emociones e impussos

Acute in at he say imbargo, coa uso hay una baga libe actor de DA y NA y ik. Lante, una hata estima actor de receptores D y et jen las espiras de estas neuronas piras acates ingura li 2 2 limitat del cieme de DA NA teor camerne da a lugar a un mayor cardo y menor seña, respectival tente impidiendo ast el environemente seña, respectival tente impidiendo ast el environemente.

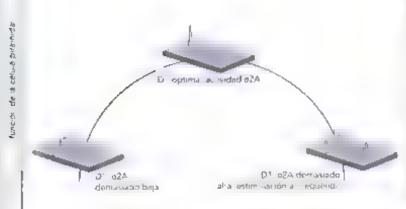


Frenta 11, 14, TDAH y activación excesiva. Culando ia emiratransministà de novadimistra (NA) y dopamina (OA, an al

ración de las receptores u_m y Di postanáplicos permite un funcionamiento cognitivo eficas. Si la neurotransmisson de NA o DA es exceseva, como en atuaciones de astrés o acudiciones comorbidas como la analodad o el afuno de

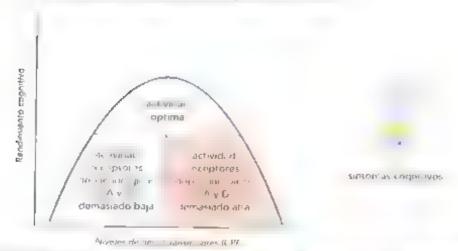
m destination de la memora de trebajo debido a la estimatación de la memora de trebajo debido a la estimatación de la memora de trebajo debido a la estimatación de la memora de trebajo debido a la estimatación de la memora de trebajo debido a la estimatación de los apositivos. D, en as córtes preficiental.

Afinación de neuronas piramidales corticales en el TDAH



TDAH y ratios señalcolds man anap ar you ha a que e care pushing to making CO- o samoure of quiere and estimulación moderada de receptores par NA y de receptores D, por la JA En teorie, la función de la NA es sumenter la safat entrante premitiando une mayor conectividad de las redes metionales mientras la función de ia DA es reducir el ruido impidiendo. us conexiones madecuades. En la porte superior de la curva con forma do o revertida aque representada, la estimulación de receptores », y D, es moderada y as función de la célula pinimical es óptima orta escinciac ón an los receptores o_{s,} y O es demastado baja (ledo isquierdo), todas las safales entrantes ann Iguales, haciendo que sea difficil para el individuo concentrarse en una látea utoca stención no dirigida). Si la estimulación as demassado etta (lado derectro), las sentine per miller se miles ar conforme se megrar recepto es apro-chales dunde liga la una falta de duce ión de a nippe on

Producción funcional de dopamina cortica-



Production functions de dopareires contrat Pare que el untex preficitar Tich function l'orientaire el matter se especie. el matter qui el matter de la matte de la matter della matter della matter de la matter de la matter de la matter della matter dell

Distribución de señal en una espina dendritica

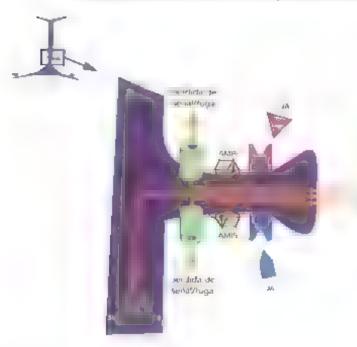


Figure 15-17 Distribución de satist en una expina dandritica. La abscuctón de los receptores d_{as} y D, en les espinas dendriucas de neuronas contra os pitamidates en el cortex prefrontat los permito regular la entrada do sefules. Los receptores it, y D, mitin. refecionados con la molécula adenosira monofosiati iuu o AMPc ila after a light a 6MP, the a more NA y DA a lever pre tour recepto person opuestos infeliciosos en el lasir de NA y existacanas en al caso de DA. En ambo asos amolecija 4889. me fine agree again town a new contraction of the regulation par nucleothy and relief by activados por hine polari, ar on HCNs. Euando iou angles HEN se abren, ias subject outrantes a provider autos feque poedan dasas has la de ante lair. ombaigo Cuando estos canaires estance autor la serial entrante palviguive y puede ses dirigida a la reordina

s accordes IvA en receptores Alta 2A retriendar in senal





milibe el AMPC y el canal HCN se derra, improberdo la perdida de

Las acciones de DA en los receptores D1 debilitan la señal entrante



cas acciones (NA en los receptores di debilitan la señal erócanta, con rei , nou (NA) en la capacita de la composita de la com

"Afinación" impotetica del CPF por DA y NA Assistante de se infly educa o i de i indo infl liberación normal de DA seña

rechti mput NA desde of focus controllers (LC, en una aspina e input OA desde of ana aspina e input OA desde of ana aspina Cunado esti conspictado aspina cunto destrada desde aspina estimulación del acceptor D, reduce atrudo mientes que la orimulación del receptor o aumenta la señal distinda finga a un funcionamiento adecuado del cates prefrontal, etimolón dirigida, control de emociones a imputato.

"Afinación" hipotética del CPF por DA y NA. NA bajo y DA bajo. TDAH con reducción de señal y aumento de ruido

abimenta de la senat

reducción del rindo



aumento del ruido - reducción de la senat-

sa dopolitina y a noradrenulina "afinan" modecuadamente el cortex prefrontar CPF an extIDAGE amount new your pirarric vi puede le ibii ingar de noradionalina NA desde el locus. contrates Aff on a positively const to de de de observe expense as vontral ATV on long-pass En regris un impo, deficiente de DA proviscer à un aumento del relido. the diagram in a type of an are with a month of de alloward end and Hipotaticamente esta afinación madeuuada de CPF poi parte de a hA ha surge confluence a ht and a linear to a lia faltition, where mrs. o a ambas cosas.

de uma señal cuberett e (Eig. ra.) 1.21). En teoria, esta-

a b peractividad mate ición, impulsividad o il guosa combinación de sintomas, dependicido de la incarozación de la necificia prizantida, desafinada en el córor a prefrontal (Figuras 11-3 a) t-8). Además si un neorotificiamente esta bajo in entras el utro está año, el sujeto en cuestión podría presentar todo un conjunto que antomas diferentes. Al conncer los riveles de neorotificados diferentes. Al conncer los riveles de neorotificados en temposoble perdurbociones, aigún día tal vez será posoble predecir el grado y el tipo de sintomas que pado está un paciente. Con esto en mente las Figuras 11-7 y 11-8 muestran cómo las neuronas printipolates en diferentes áreas cerebrates serian responsibles de las diferentes presentaciones sintomaticas en el TDAH.

RODESARROLLO Y TOAH

El FDA11 se considera tradicionalmente un trastorno de la infancia, peru el concepto de FDAH ha evolucionado hasta considerarse de inscio en la infancia auroque a menudo persastente en la edad adulta. De becho, la miyoria de los trastornos psiqualiticos se inician en la niñer y la juventud y luego persisten en la edad adulta (Figuras 1 - 22 y 11-23). La razón de esta puede ser que el desarrollo de la infancia y la juventud es el momento de inaduración crática del cerebro (Figuras 1 - 22A y 11-23).

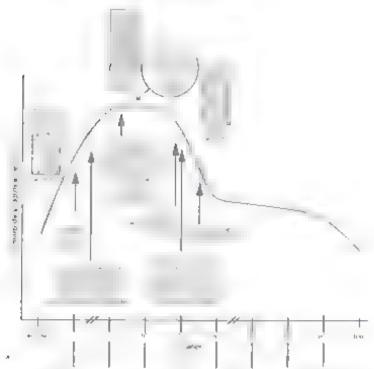
El desarrollo del cerebro está dirigido tanto por influencias genéticas como ambientases (que se analizanen el Capitulo 4 y se dustra en las Figuras 4-61 y 4-62). El FOAR tiene uno de los componentes genéticos más fuertes de la psiguiatria, en torno al 75%. Multiples genes estan implicados en el TDAH y la causolidad genética. es compleja y multifactorial, como lo es en cualquier Pastorno mental. Una formulación unificadora del TDAH postula que éste es causado por un retraso en la moduración del còrtex prefisintal que se manthesis ensíntomas de TDAH a menos a la edad de 12 años. Las magos aumentan rápidamente en el côrtex prefrontal a los 6 años, y juego se elimina répidamente hasta la mitad de ellas en la adolescencia (Figura 11, 22A, véase también Capitulo 4 y Figuras 4-63 y 4-64). El momento de inaparación del TDAH sugiere que la formación de sinapais. y, quivas más importante, la selección de sinapais en el côrtes, prefrontal durante la infancia puede contribuir o la aparición y a la fisiopatología de por vida de estacondición (Figuras 11 22 y 11-23). Los individuos que son capaces de compensar estas anomalias corticules prefrontales de sinapais después de los 12 años y hasta la

edad adulta pueden ser los que "superen sa TDAH" y esto explica por qué la prevalencia sel TDAH en adultos es sólo la mitad que en los masos y adolescentes

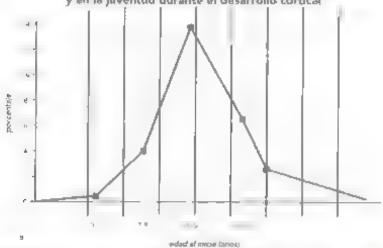
¿Qué causa estos problemas en los circuitos del cortex pretiontal en el TDAH? Acutalmente, las principales hipótesos proponeis que las anomalias del neurodesarrano se producen en los circuitos del córtex prefrontal en el TDAH (Figuras 11-2 à 11-8). Muchas de las ideas sopre las hases del neurodesarrollo de la esquizofrenia, como la formación anormal de sinapsis y la neurotranamisión sinaptica, sírven como marcoconceptual y modelo nentrobiológico para el TIMH, y se recegen en el Capitulo 4. El impacto del neurodesarrollo. sobre los patrones de síntomas especificos del IDAH se muestra en la Figura 1. 24. Los sintomas de matención no se ven realmente en niños preescolares. con TDAH, quizá porque no tienen un còrtex prefrontal. lo suficientemente maduro como para manflestar estos sintomas de una manera quormal respecto al desarrononormal. El TDAH en preescolares y su tratamiento son conceptos actualmente controvertidos porque la mayoriade los estudios de estimulantes incluyen a milos natyoresde 6 años. Una vez que la matención comienza a ser un sintoma prominente del TDAH, esta permanece durante toda ja vida del individuo (Figura 11/24). No obstante, la hiperactividad descrende notablemente durante ia adolescencia y el comienzo de la edad adalta, mientras que otras comorbilidades reconocidas se disparan en frequencia una vez que los pacientes con TDAH entrunen la edad adulta (Figura 11-24).

Los criterios de diagnóstico más recientes han pasado. de requerir un micio previo a la edad de 7 años en los anteriores esquemas del DSM-IV, a un inicio previo a los 12 años en el DSM 5. Incluso se discute si existe o no el TDAH de inicio en la edud adulta (o al menos reconocido primero como TDAN adulto con un uneso poco claro). La prevalencia del TOAH en los adastos puede ser sólo la mitad de la de los niños, pero no se reconoce con tanto. frequencia como en los niños, posiblemente porque esmucho más diffeil de diagnosticar y sus sintomas no sueren ser tratados. Mientras que la nútad de todos rosminus o adolescentes con TDAH son diagnosticados y tratados, se cree que menos de uno de cada cincoadultos con TDAH esté diagnosticado y tratado. Las razones de esta situación son múltiples, emperando por el requisito diagnóstico de que los sintomas del TDAH. deben comenzar antes de 10s 12 años. Los adultos suetentener dificultades para hacer diagnósticos retrospectivos, sobre todo si el trastorno no se identificó y trató en la infancia. Además, anuchos expertos cuestianan ahora-

Sinaptogenesis en el cortex prefrontal y el desarrollo de funciones ejecutives

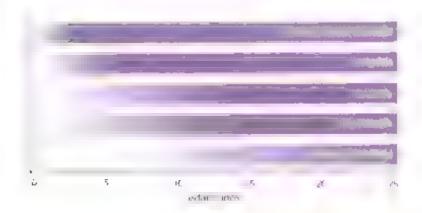


La mayoría de los trastomos psiquiátricos se inician en la infancia y en la juventud durante el desarrollo cortical

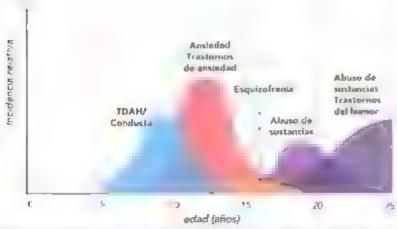


Deterrollo contrett y TOALL la superioque passionne la professión de responsable de consequencia A. A uno podran predisponer el cerebro para si TazAH L. L. 1. m.e. 1. la familiar eje utiva se diviariola a margo de la adolescencia. A. A uno de odad lungina minimana de trabajo derededer de los 3 ó 4 años de odad lins miños codavia el person la apacidad de mantener a atumbión de allogo periodición de los significacións professión personal la adolescencia a atombión de mantener a atumbión de allogo periodición de la companión de proceso la alternación de personal las sinapara del les sinapara de la función de considerad de considerad de la sinapara de la función de considerad de la considerad de la considerad de la función ejecutiva y se una de las la ausas de TOAH. Es pluma de tento in cambión de positivo el marción de la función de la considerad de la c

Curso de desarrollo de la maduración del cerebro



Edad media de início de los trastornos psiquiátricos a lo largo del desarrollo

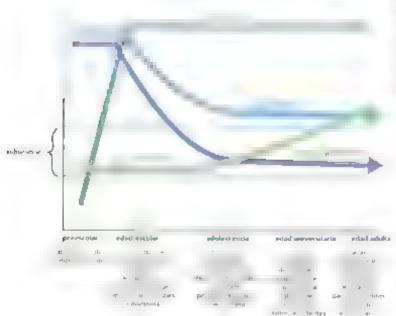


Curso de deserrallo de la madu nevia del combra y aparición de trasteriors palquiátricos. El rei se evolutivo del le una del cercario de la que le circa esta senso la que le circa esta senso de la que le circa esta senso de la combra de la combra del cercario la después. El circa esta fixica paren sen elebargo, el deserrollo combra les reliciosa. Esto puedo el una aparicidad 7DAH en la mandia y por que aurique el DAH puedo el circa para la circa de se indicione de producción de la mandia de producción de la mandia y por que aurique el la mandia de combra se indicional del combra se indicional de la despresa de la mandia de la combra de la mandia de la deligidad de la combra de la mandia de la deligidad de la combra de la mandia de la combra de la combra de la combra de la combra del combra de la combra del la combra de la combra del l

a inveniencia de excurración agués ser de TDAH a a letos adoltos cuyos sintomas de 1 DAH comenzaron gues quios 1, anos el lla nado 1 DAH de inicio a Aiguna casos poceen tener a ser o licio esta los 45 años. Tienen estos pacientes TDAH? ¿O

es sa distanción e ecutiva un sin tima de a tilitación o comorbido como la depresión lansiedad o trasforno del sucroz La cilicación es de ecta los simininas cognitivos y trafarios da los riolinas, pacte de un 1941 o si semuna comorbidação.





TRATAMIENTOS PARA TOAH

¿Qué sintonias deberion ser tratados primero?

A la bora de gestionar el TDAH resulta út., priorizar qué suntompa se deben tratar primero con tratamientos psicofarmacológicos, a expensas incluso de retrasseel tratamiento de aigunos trastornos, o haciéndolos empeorar transitoriamente mientess que se tratanprintero otros sintamas (Figura 11-25). Aunque no hay estudios definitivos sobre este planteamiento, la experiencia clunica de algunos expectos sugiere que en aigunos casos complejos puede ser muy dificil un progreso terapeutico si el puciente continúa abusando del accohol o de estimulantes; de modo que tos problemas de abuso de austancias deben fraturse en primera instancia. (Figura 11-25). El tratamiento del TDAH quiza tenga que esperar también a la mejoria de los tratamientos de los trastornos del humor y de la ansiedad, considerando el TDAH como un ajuste más exacto dentro de la cartera de síntomas del paciente (Figura 11-25).

Hay problemas, no obstante, con este pianteamiento de prioridades sobre los amiomas y triatornos. Por ejemplo, en mochos naños se trata primero su TDAH y quiza assadamente, sia evaluar necesarjamente comorbilidades posibles hasta que no logran una respuesta eficaz al tratamiento con estundantes. En

adar os, puede ser tan difícil tratar el abuso de sustancias, los trastornos del humor y los trastornos de ansiedad que la atención terapéutica munca se centra en el TDAH oi por aupuesto en la dependencia nicotínica. Es decir el TDAH puede considerarse una mera contingencia posterior en adultos, a considerar si los sintomas cognitivos no remites una vez que el foco primario de la atención terapéutica, a saber, un crastorno dei bumor o de antifedad es tratado. Es interesante señalar que el TDAH raramente es el foco de tratamiento en adultos a no ser que se presente sin patología comórbida. Dado que la talta de comorbidad en adultos con TDAH es rara, esto expitearía la ausencia de tratamiento en la mayoría de adultos con TDAH.

La psicofarmacologia moderna y sofisticada debe mantener un alto indice de sospecha de TDAH en los trastornos del humor, de aosiedad y en el abuso de sustancias, especialmente en los adultos, siempre biascando una remisión sintomática completa en los pacientes que están bajo tratamiento. En la práctica, esto significa explorar el uso de tratamientos del TDAH situação en la primera línea de tratamiento los trastornos del humor, la ansiedad y et abuso de sustancias y no a, revês. Esto además significa que la gestión a lurgo plazo del TDAH tiene que tratar la dependencia nicoténica sua vez que los aintomas del TDAH están bajo control (Figura 1125). Los adultos y adolescentes con TDAH fuman

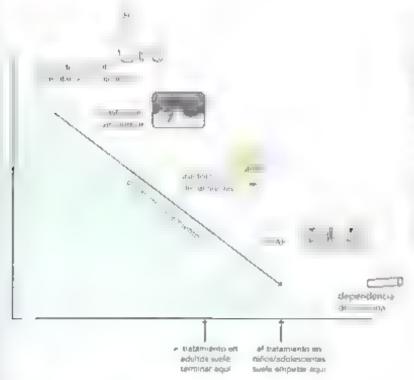


Figure ** 25 TDAH v comorbilldades. n trust oth e one in the same B 460 B Aury to En o o o ot at a contract year per on the following the TEMP was the discountry that the TEMP of d a law work a stilla-Action in the his manner of the history and the history are th Frankligung poone reach a adolory of rom a A July place The standard officers there is not be at such page to per-You see I grow entitle the Arter's MINE OF RES

too frecuentemente como los adultos y adolescentes con esquizofrenia, el dobie de la media de la población adulta normal de Estados Unidos. Esto puede ser porque la nucutina mejora subjetivamente los sintomas del TDAH, en manuello a subjetivamente los sintomas del TDAH, en manuello a subjetivamente la liberación de DA y la excitación, por lo que no es surprendente que pueda ser subjetivamiente efectiva para los sintomas del TDAH. La dependencia nicotánica y los tratamientos para dejor de fumar se exponen más detalladamente en el Capitalo 13 sobre impulsividad, compulsividad y adicción.

Tra amiento del TDAH con estimulantos

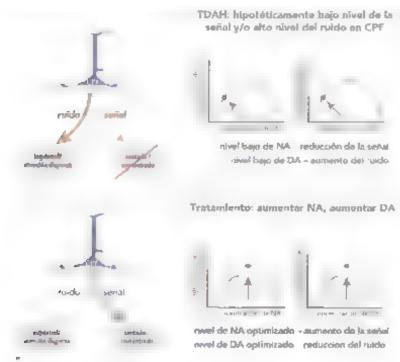
Principios gunerales

Tel como se explica anteriormente y tal como queda flustrado en las Figuras 11-11 y 11-12, cuando la DA y la NA tience diretes demastado bajos, la fuerza de producción en el córtex prefrontal también es muy bajo dando fugar a una reducción de señal y un numento del ruido (Figura 11 26A, véase también Figuras 11 15, al 16 y 11 21) Conductualmente, esto se traducirla en que una persona no sea capaz de permanecer sentada y centrarse, estando inquieta y con la atención de un sitto a otro (Figura 11 26A). Para tratar estos sintomas, es necesario reforzar la producción de señal ajustando la liberación de DA y NA hasta que alcancen

niveles óptimos (Figura 11 268). Esto se puede hacer mediante est mulantes y mediante algunos agentes noradrenérgicos, tal como se explica a continuación. Se cree que es resservo presentas, cortaças es beneficioso para recuperar la capacidad del paciente para separar las señales importantes de las no importantes y para poder permanecer sentado y concentrado.

¿Què pasa si las señales de NA y DA son excesivas? Tunto la activación excesiva como deficiente de NA y DA en el córtex prefruntal puede dar lugar a TDAH talcomo se explica periba, concretamente aumentando el roido y reduciendo la señal (Figuras 11-13 a 11-16). La teoría es que en un primer mixinento el estrés añadido del hecho de padecer TDAH, más otros factores de estrés ambiental, puede incluso ajustar más al alza el ruido y reducir la señal, resultando en una alta liberación de NA y JA y todavia p ovucando senales reducadas y un procesamiento de información ineficiente (Figura 11 27A₂. Sin embargo, conforme el estrés se hace crogico, los niveles de NA y DA terminan por caer en picado debido a su agotamiento con el tiempo, pero sin alivio en términos de producción pobre de señal (Figura 11-27B). En la rima instancia, el tratamiento adecuado consiste en aumentar las concentraciones de NA y DA para permitir. la normalización de la conducta (Pigara 11 27C; el ruido se reduce y la señal aumenta).

La importancia de los niveies de NA y DA en el CPF en el TDAH



ure 11.36 La emportenza is los niveles de NA y DA en et CPF en el TDAH. (A) Cuando los myoles de DA y NA son riemasiados bajos 1 (11) 11.91 11.5 (total 14:41 01 05 er from prompt with augus a restorable alle la segua-STREET, ST incupational gallegat matter or on the relation arms in Armello in the other signal a 18. Para baba 105 it it it it it the application and should have go militar or o from proconce in ione de Fia NA sala i straticali i davidi tight for a mempaga.

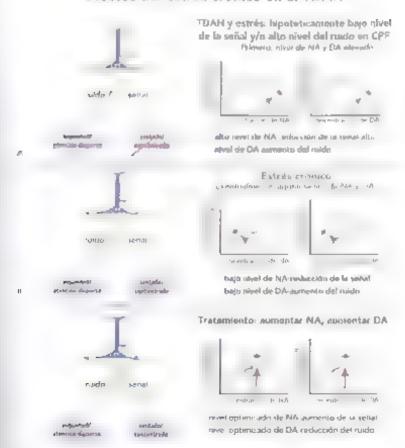
Los clittors experimentados son muy conscientes de que estos pacientes con esceso de DA y NA (representado) en la Figura 11 27A), carencia de DA y NA (representado en la Figura 11 278), o con una combinación de estos estados en diferentes vias, pueden ser muy dificues de tratat. Por ejemplo, en los niños los tics que genera, nenterepresentar un exceso de activación de DA pueden ser muy dificiles de tratar simultâneamente en pacientes con TDAR que tienen una activación de DA deficiente y requierenestumulantes. Los estimulantes pueden ayudar a tos aintomas del TDAH pero hacer que los des empentez. Los niños y adolescentes que tienen trastornos de conducta, trastornos de oposición, trastornos psicóticos, y/o mania olpobe o estudos mixtos (teóricumente asociados conuna activación de la DA escesiva en algunos circuitos prefrontates) (Figura 11-8), que tienen la desgracia de tener TDAH comorbidos (teóricamente asociado conuna activación de la DA deficiente en distintos circuitos prefrontales) (Figure 11-7) son los más difíciles para los clinicos que tratan pacientes jóvenes.

Por lo tanto, las condiciones asociadas a una hipotética activación excessiva de la DA indican el intarascuto con

agentes bloquesdores de la dopamana (véase Capitado 5). aunque el TDAH comorbido sugiere el tratamiento conun estimulante. ¡Pueden combinarse los dopamina y los estimulantes? De hecho, en casos heroicos los estimulantes pueden combinarse con antagonistas de la serotonina y la dopairina. La insulicación de esta combinación explain el her te de que los bloquenou es de ser itobilia. dopamina hipotéticamente liberan DA en el côrtex prefrontal, para estumular los receptores D, posteinápticos (véase la Figura 5-17C), mientras que simultaneamente bloquean los receptores D, en las áreas lámbicas, para reducir la actividad de la DA en los receptores D., Este enioque es controvertido y es mejor dejarlo en manos. de expertos para los pacientes difíciles que no mejoranadecuadamente con monnterapias. Este mecar, sino de acción de los binqueadores de la doparmina-serotomina y sus acciones en diferentes áreas del cesebro se analizan en detalle en el Capítulo 5.

Para pacientes con TDAH y ansiedad, puede aer dificil o incluso contraproducente intentar tratar el TDAH con est mulantes, lo cual solo puede empeorar la ansiedad. En adultos con TDAH y abuso de sustancias, tiene pueo

Efectos del estres crónico en el TDAH



per 13.2 Est de cronica en 1500 e 110 en montral a seu entre de 160 en el ciriler prelimital EPE prende dar lugar a TDAN aumentando el mido y reduciendo la senal (A) Primero, el est as anadido del suluntido por el como en el como el celo est est est estado de entre el como el c

			- '
T	. (1-	, safuteri	12-74
	1: 11 1	-1, -,	4/4
	- it		
£		* (1	41
e	nako	100	lre-
	a F	n.	4 11
	40	- 11	
	या गायी हात्तर	n tempe	the r
L-	"United	41 Th	
w	d'	1000	decisión.
	21 11 4	п - р	profite that
	2 3115	11	g 21 - 255
.11	00 50	and the	. 11 .
	11 15 01 11	to by a district	0.014.05
	17		

sentido dar entinualantes para tratar el TDAH. En estos casus, potenciar la terapia anticepresiva o ansiorítica con tiu activador tónico de los sistemas DA y/o NA como un inhibidor de larga duzación del NAT (inhibidores de la recaptación de noradrenalina IRN), o un agonisto ti_{la} adrenérgico en lugar de un estamilante, puede ser un planteantiento efectivo a largo plazo para la aosiedad comorbida, depresión o abuso de sustancias con TDAH. Algunos estudios de los inhibidores NAT andican mejoría tanto en los sintomas del TDAH como de la ansiedad, y Otros estudios indicaro mejoría tanto en el TDAH como en el abuso de alcohol.

Mentleadato

El mecanismo de acción de las denominados estimulantes da vez mejor designados como bloqueadores de la recaptación de noradienalina y di sina- se muestra en las Figuras 11 28 a 11 37. La administración oral de dos a cinecamente.

aprobadas del estamalante med femidato bioquea los transportadores de NA y DA (NAT y TDA) (Figuras 11 28, 11 29A-C). Normalmente, la dopamina es liberada. (flecha I en la Figura (1 29A) y después recogida de vuelta en la neurona dopaminérgica por el TDA (flecha 2 en la Figura 11 29A). y finalmente almacenada. en la resicula sinàptica por el TVMA (flecha 3 en la Figura 11, 29A). El metilfenidato bloquen el TDA y NAT alostéricamente, deteniendo la recaptación de dopamina via TDA (Figura 11-29B) y norodrenalina via NAT (Figura 11-29C), sin acciones sobre el TVMA2. (Figuras 11, 298 y 11, 29C). El metilferidato bloques el NAT y el TDA de forma muy parecida a la manera en que los antidepresivos los bluquean (ver explicación en el Capítulo 7 y Figura 7-36), concretamente mediante unión al NAT y al TDA en sitios distintos a aquellos donde las monoaminai se unen al NAT y TDA, es decir alostéricamente. Así, el metilferida o detiene las bombas de recaptación de modo que no se transportanoda de metilten dato a la neurinta presinapica , raguiata 11, 290 y 11, 290)

El met tenidato es uo comero D y L (Figura 11-28, siendo et D-isomero mucho mas potente que el). Somero en la unión al NAT y al TDA. El metilfenidato está dispenible como el enantromero anico di medilteriidato, en preparaciones de riberación in mediata y de liberación controtada. En la Tabia - L. 1 se muestra una lista de la amplia gama de preparados de D.L. medilferiidato, y los de Dimet Tenidato se intestran en la Taoig 11.2.

Table 11 1 Formulationer	161	1/1	Highlig	150
--------------------------	-----	-----	---------	-----

L	, · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			DIO
Comprimido de liberación inmediata	Ritation	Pico (emprano, 3.4 h duración	Segunda dosis en la comigni	6 a 12 años y adultos
Solvador de liberación inmessir a	Methylin	Pico temprano, 3-4 h Muración	Segunda dosis en la comida	dia 12 años
Comprimida de liberación prolongada	Ritalin SR Mothyljo ER Metacade FR	Pico tempiano, 3-8 h duración	Puede necesitarse doses en la considi	ò años en ideame
Comprimido de liberación prolongada	Concerta	Pequeño pico temprano. 12-h duración	una yez at dia por ia mañana	admonte
Comprimido masticable de liberación prolongada	Quilli Chew ER	Proble las S.h. B.h. duración	Una vez al dia por la mañana	á años en adelante
Capsula de liberación prolongada	Metadate C.D	Fuerto pica temprano, 8 h duración	Una vez al dis por la manana	De 6 a 17
Capsula de liberación prolongada	Realio LA	Das picas luertes (tempiano y a las 4 h), 6-8-h duración	Una vez ai dia por la matiana	6 n 12 ahos
Capsula de liberación prolongada	Aptensia XR	Hasta 12 h dwąción	una vez al dia por la mañarla	6 años en adejante
Suspensión oral de liberación profongada	Quillivant XR	Pico a 5 h. 12 h duración	Una vez al dia por la mañana	6 anos en acelante
Parche transdormico de liberación prolongada	Daybana	Unipiro a 7-10 h, 12-h durador	Una vez al día por la mañana	De 6 a 17 años
Comprimida bucadispersable	Cotempia XR-ODT	12 hidutación	una vez al dio povi la mañana	De 6 a 17 años
Cápsula de liberación protongada	Joinay PM	Absorción inicia etrasada 10 h, único pios a 14 h	Una vez af dia por la noche	6 años en adatante
Commission the man	Asea 5 a XR	Dos picos (a 1,5 y 12 h,	dha vez al dia por la madana	6 años en แต่อเกษาย

1 Formulationes de D-Metilleringato.

Pelinkethili				
) beración inmediata	4 79-4-74	No year and 4.61	Segunda dosis en la comida	De to 17
Capsula de Aberación prolongada	Focalin XR	Dos picos (después 1,5 y 6,5 h). 8-10-h duración	Una vez al dia por la mañana	adultos

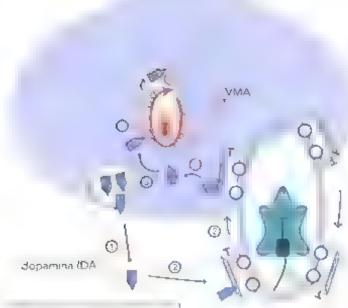
D t Met Ifenidato

region 11 x11 Ditametillegidate. El motificadate consta de dos



ilopamina (TDA). El O-metillimedato tione una mayor potencio pera ambios transportadores que al gnantiómeto.

Regulación del transporte y disponibilidad de DA sináptica



Respublicate for area area y despe on distance de 200. single ica Para I roll inder limp hindrenan las estimatantes les ngere that the leading year. alinea e alimento da riginación de DA i nuntion repende de 16 1 de fourignamie no de dos mission address one objects to to the to the de loper or s uA lie arregoriado se sular de mondaminas (TVMA), Una vez liberada la DA (1) punde actuar en los ecens, les politinapinos i pundo ser la raportida de lucha al rollinal via FDA 2 Una ver den ic der serminal to the consultation of the section o DA untonces puedan fusionersa con la membrana y dar lugur a más liberación de DA. Esta precise maquinaria neequie que los nereles de DA nunce all as to avoid out their a straights. mienie lie istinai DA Ali povu voi ia DA en vesti pionila neci una de DA

provide garantizas in violaticino in DA

- 1 = (beración de DA
- 2 = transporte TDA de DA
- 3 transporte TVMA de DA

Mecanismo de acción del met lifenidato

Mecanismo de acción del metilfenidato

nework NA



Me abilished de acción de motaltenidato sono mas disparance que el sono el sono acción de la como el la la la como el la la la como el sono el la la la como el la la la como el la la la como el sono el sono

Anfetamina

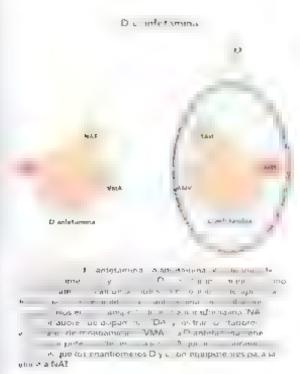
La administración oral de dosts chiocamente. aprobadas del estimatante anfetamina, al igual que del metallenidato, también bloquea los transportadores de NA y DA (NAT y TDA), pero de manera diferente (Figuras 11/30 a 11-32). A diferencia del metilferidato y los antwepresavos, la anfetanuna es un cahibidor competitivo y pseudosustrato del NAT y TDA (rigura 11-32, aeriba a la izquierda), teniendo in unión en e mano sotic que donde las monoamillas se quen al transportador, inhibiendo au la recaptación de NA y DA (Figura 11-32, arriba a la ozquierda). En las desis de anfetamina empleadas para el tratamiento del TDAH, las diferencias clinicas en las acciones de anfetamina versus metilfenidato pueden ser relativamente pequeñas. Sinembalgo e lievia las dosas de an etampa empicadas. por los adictos a los estimulantes, se desencadenanacciones formacològicas adicionales de anfetamina. Después de la uthibición competitiva del TDA (Flgura 11/32, arriba a la (zquienda) la anfetamina es en realidad transportado de forma pasiva (en "autostop") hasta el terminal DA presimiptico, usa acción no compartidapor el metilfenidato o los fármacos de bloqueo de la recaptación empleados en la depresión (Figura 11-32, arriba a la requierda). Una vez que alcanza cantidades Suficientes, como ocurre con las dosts con fines de abaso.

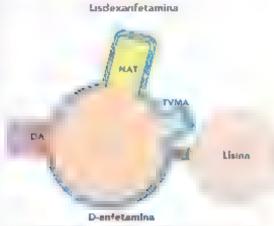


rgura 11 297. Mecanismo de acción del metifinidato, entrenas cocadene glass. El metifinidato funcione as el NAT de impresa deller e sun accione en al TOA, concer a ma que mesa a el disoques de la ecaphia de le NAI a conse a completa como acceptado en al metificia de la completa del completa del completa de la completa del la completa de la completa del la c

la anfetament es también un inhibidor competitivo del transportador vencular (TVMA2) para DA y NA (Figura 11-32, arriba a la derecha). Una vez que la an etam na hace autostop para otro trayecto a las venculos. sinipticas, desplaza a la DA que alli se encuentra, provocando una fuerte Jberación de DA (Elgura 11-32, abajo a la szquierda). Conforme in DA se acumula en el citoplasma de la neurona presináptica, bace que el TDA myterta las direcciones, aberando DA intracelular en la sinapsis y también abriendo cunales presinápticos para continuar la liberación de DA, devando la corriente hasta la sonapsis (Figura 11-32, abajo a la requierdo). Estas accionesfarmacologicas de altas dosts de anfetamina no estanrelacionadas con aunguna acción terapéntica en el TDAH. sing con refuerza, recompensa, enform y abuso contingado. Las acciones de altas dosis de anfetamina, metantetamina y cocaina, administradas oralmente en formulaciones de liberación impediata o lutranasalmente, intravenosamente, o fumadas, se exponen con más detalle en el Capítulo 13 sobre abuso de drogas.

La anferam ma tiene un isómero D y otro L (Figuras 11 30). El D-isómero es más potente que el L-isómero para la amón a TDA, pero los isómeros D y L anfetaminationen una potencia más igualada en sus acciones sobre la unión al NAT Asi, las preparaciones de D-anfetam na tendrán relativamente más acción sobre el TDA que





custesanfetamina da isdezanfetamina es vicinitarena i de Prantetamina india renadi e in el ansinalicido el aptivar com alternate a fost meno, el antietar na una vicilidad de el estámago como es compuestas activos el antietamina mas si ligna core

sobre el NAT, las sales mixtas D₁ y de L-anfetamina tendrán relativamente más acción sobre el NAT que la d-anfetam na pero en conjunto más acción sobre el TDA que sobre el NAT (ver Figura 11-33). Estos mecanismos de acción farmacológica de los estimulantes entran en prego partico incitente a stexis (ecopenticas into bajas el tradas para el finitar rento del 1941 La di ante antista a moreo viene en mia increatas de reba ionada con es amoreo del astro (lisdexanfetariuna; Fig. ca 11-31) que es absorbada husta que lentamente pasa a ser di antefamina activa en el estornago, y tambien lentamente absorbada. En la Tabla 11-3 se muestra una ista de la amplia gama de preparados de Q.I. antefamina, y los de la Diunfetam un se muestra en la Tabla 11-4.

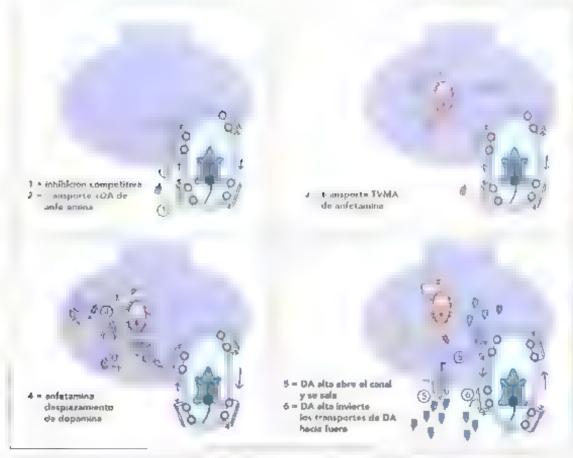
E m to loso TCA

Actuar sobre el transportador de dopamina (TDA) an encomo actuar en cualquier otro sitio en psicofarmacología. Hay al menos tres piezos para resolver el misteno de por que bay tintos resultados duerentes al dirigirse atmumo TDA, dependiendo simplemente de la forma en que nos concentramos en él. El tratamiento del TDA. puede dar higge a accipaes tempénticas inmediatas (en el TDAH y la somnolencia diurna), acciones terapéuticas (en la depresión), abuso inmediato (euforia, subidón), y adicción returdada, todo ello dependiendo de como seactive el TDA, con que rapidez, durante cuánto tiempo y en qué grado. La comprensión de la neurobiología del TDA y la dopantina no sólo desvelara ente muterio y resolverálas cursosas propiedades de este sitio, sino que permitira alprescriptor comprometerse con este objetivo y obtener los mejores resultados en cuarquier aplicación clínica.

En pruser lugar, hemos analizado cómo la participación de los transportadores de neurotransmisores. de monosemmo conduce a acciones terapeuticas en la depresión, hipotéticamente vinculadas a eventos. moleculares posteriores, como la producción del factor. neurotrófico derivado del cerebro (discunido en el Capítulo 6 e Justrado en la Figuro 6-27 y en el Capí alo 7, en la Fig. 4 7-62). El samento inmediato de los niveles de departina (a menudo geompañado de noradrenalina debido al bioqueo simultaneo del NAT) no está relacionado con a setector an adequeso as Excompton los TAA. los NATI deben estar activados a niveles terapenta os de forma más o menos continua, las 24 horas del día. para que los niveles sinápticos del neurotransmisor. seag subcientemente robustos y sostenidos como para desentadenar eventos moleculares retardados, que sueten tardar unas semanas. Es probable que estas acciones terapeuticas estén relacionadas con la mejoro de la neurotransmisión tócaca de la dopamina, teóricamente deficiente en la depresión.

En segundo lugar, la activación de este mismo TDA puede producir un micio inmediato de los efectos terapeuticos en el TDAH y en la somnolencia diarna al alcanzar niveles de ocupación por encima de un umbral critico, con una acción terapéutico que se termina inmediatamente tan pronto como la ocupación del TDA cae por debajo de este "mbral (Figura H. 34A). Esta poción de un umbral para el micio inmediato de la acción

Mecanismo de acción de la anfetamina El vin y el vano



Mecanismo de acción de antesembre en los recisons copaminos por por la mecanismo temperation y formir en a del farmero causa aumentos tónicos, el ying doste abtalvas y adminimo por por la medica causa aumentos fascos. Aqui se mues la la recimina a causa aumentos fascos. Aqui se mues la la recimina a causa aumentos de historio competitivo en el IDA, compliando así con DA (11 o NA) en el NA en mustrado. Esta es los aditirons a de las acciones de metillemidato en el IDA y el NAT que no son competitiva Además, dado que la ariestamina terabile su un inhibidos competitivo del TVMA la la primita o que so terin el militar la la medica de la competitiva del TVMA la la primita de competitivo del TVMA la la primita de la minera al la minera de la la competita de la minera de la minera de la competita de competita de la competita de la competita de considera de la competita de la competita de considera de la minera de la competita de la minera de la minera de la minera de anfatamina, La antiqua de minera de la minera de la minera de anfatamina, La antiqua de minera de las describites en las describites de las describites en las describites en las describites en las describites de las describites en las describites en las describites de las

terapeutsca y el sérmino de la acción tambiés se observa en otra área de la psicofarmacología, a sabet, en los trotasmentos del insormio, que se asalizan en el Capitado 10 y se astran en la ingura 10-4. A una idea sipular se astran qui, con un umbral minimo para la acción terapeutica del TDAH probabiemente en torno al 50-60% de ocupación del TDA (Figura 11-34). Esta propiedad de la focalización en el TDA para el TDAH por encirsa de un umbral crítico es tan prominente que ha generado toda una industria de tecnologías en un ustento de captar la

mejor manera de afcanzar, mantener y bajar el umbra, de la manera exacta deseado. Existen más de dos docenas oe versiones de las dos motéculas estimulantes metilfenidato y anfetamana disponibles actualmente para uso climco (Tabias 11-13-14) y varios más en desarrollo, Cada versión trata de capturar la administración ideal de farmaco para la ocupación ideal del TDA para un tipo de paciente concreto (por ejemplo, la Figura 1, 348). Esto se suele traducir en superar nipidamente los niveles de umbral al despectar por la mañano, permaneciendo en

· ·	~		_	
rmpriondo de liberación в иміата	Adde. all	4.68	Segunda desis en a camida	3 años en adelante
emprimido de liberacion prinedia:a	Evekeo	άħ	Segunda dosis en la comida	J años en adeiante
comprimidos bucodispersables de liberación prolongada	Adrenys XR:OFIT	o- 12 ft, pico e las 5 h	por la mañana	п
Singtonajón oral de liberación prolongado	Dyanayo AR	0-12h, pro a tas 4 h	Una viiy at cka por la manana	Do 6 a - 7 ages
apsula de liberación proior-gada	Adderall XR	8-12 h pico a las 6-8 h	Ona vez at dia por la mañana	6 años en ade _l ante
capsula de liberación prolongada	Mydayis	Hasta 16 h	Una vez al dia por la manana	13 años en adidante
suspensión oral de aberación prolongada	Adzenys ER	No publicado	Una vez al dia por la mañana	8 años en adelimie

formula		

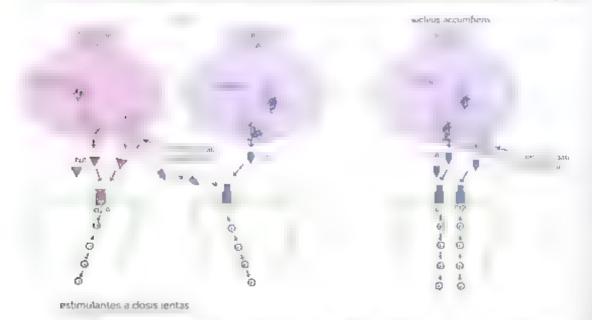
Comprimido de liberación inmediata	Zenzedi	4.5h	Segunda dosis en la comida	De 3 a 16 años
Solución peut de liberación menudiata	ProCentre (anteriormente Liquadd	4-á h	Segunda dous en la comida	De 3 a 16 años
Capsula de liberación prolongada	Dexedrine	6-8 h	Une ver al die por la mañana	De 6 a 16 años
Expenia de lisclosanfotamina trocsilato	Vyvenso	Hasta 12 h, pico a ias 3,5 h	Una vez al dia por la mañana	De 6 a 17 años y adultos

este névet de ocapación TDA durante el tiempo necesario. para un dia productivo, pero reduciéndose por debajo. de los píveles de unibral a la bora de acostarie; además, solamente con una dosis diaria. Hacer esto demissado torde significa sintomas matatinos (Figura 11-34B); se dura un periodo demasiado corto significa sintomas. is the sacy por a notice of all black sc tra renga demassado tiempo significa efectos secundarios of selection of the vipole of the transfer of the research 11-14C). También existe un fenómeno de rebote, en el que los niveles séricos vesper inos descienden demassado pronto y se produce hiperactividad e insomnio. Al igualque como se expuso para las acciones hiproblesas, el objetivo po es "demastado cultente" (demastado tiempo, demasiado alto, demasiado rapido), ni "demasiado frio" (demastado bajo, demastado corto), sino "Justo" (Figura-11. 34A), la solución ideal de "Ricitos de Oro", más un Objetivo que una realidad perfectamente ejecutada.

No existe un perfii de summistro de estimulantes que se adapte a todos los pacientes todos los días y no bay a la collectión que sea idos para todos los competentes. Por esta raxón puede ser prodente buscar entre las mochas opciones disponibles para encontrar la que mejor se adapte a cada paciente (véanse las Tablas III la III 4). ¿Quiere que el efecto dure 6 horas o 16 horas? ¿Deseo un efecto mayor o menor efecto en las horas cocturnas antes de acostarse? La mañana puede ser difícil para muchas personas con TDAH así que, ¿desea un rapido micio matutino o incluso desperso se con el fizmaco por encima del umbral? Todo esto se puede conseguir actualmente con las formasiciones disponibles (unblas II-1 a III 4).

Cada par ente tiene una respuesta diferente y el mismo pariente puede descar diferentes respues as el diferentes dias para adapturse a un estilo de vida (lexible. Y todo ello debado al misterioso TDA y su umbral de

Los estimulantes con "dosis lentas" amplifican las senales tonicas de NA y DA

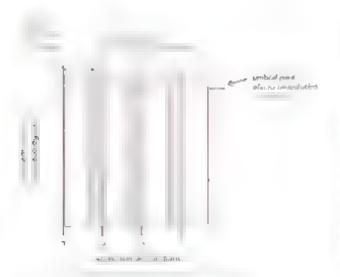


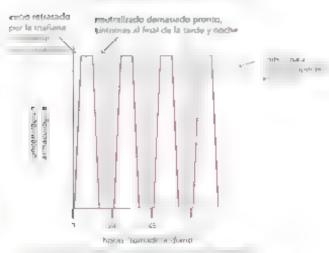
PROS metir en fato. A l'accillent ato XP. Dimen enidato mentenciano Candennico Dianteramina spansiries. XR. Dia sales mixtas de accetamos, i principinado O antetamina lisde cameramina.

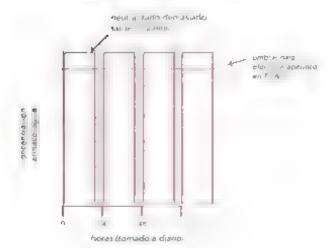
eficacia terapéutica en el TDAH (y en la nominalencia d'uma excesiva). Probablemente estas acciones terapéuticas poeden estas vinculadas a la potenciación selectiva y controlada de la neurotransmisión fásica de la dupantina, junto con un aumento de la neurotransmisión tónica de la dopamina, ambas teómicamente deficientes en el TDAH y la sumpolencia.

Una última pieza del rompecabezas, ¿Cómo puede el objetivo TDA que es terapeutico inmediatamente para el TDAH y la somnolencia y con un retraso para la depresión, Bevar a un abuso problemático en lugar de un uso terapeutico? Esto sólo tiene sentido si se sube que el TDA funciona de manera muy diferente dependiendo de lo rápido, completo y prolongado que sea so uso (comparar la Figura 11-35, acción puisatu, con la Figura 11-33, acción protongado). Es decir tos grados rápidos y altos de ocupación del TDA causan enform y conducen a, abuso y la adicción (figura 11-35;

véase también el Capítulo 13 y la Figura 13-7). De hecho, cuanto mas rápida y completamente se bloquen el TDA, más reforzante y abusable será la droga. Esto se aplicano sólo al met femidato, modafin lo y anfetamina como bloqueadores del TDA, sino también a la metanfetamina y la cocaina, que también son bloqueadores del TDA. "a ingestion oral puede hater degar un inhibidor del TDA al cerebro, pero no tan rámido como la inhalación nasal. ni tatt rapido como la via intravenosa, y ciertamente no tan rapido como fumar. Una alta dosta especialmente por estas otras vías de administración proporciona un bloqueo completo, catastrófico y repentino del TDA La rápida acomusación de dopamina sináptica (Figura 11 35) no se parece en nada a lo que se observa con niveles más graduales, mantenidos y más bajos de ocupación del TDA (Figura 11-33). De hecha, ios niveles de dopamura pueden acomularse tanto que el TDA puede en reolidad invertirse para transportar la dopamina fuera

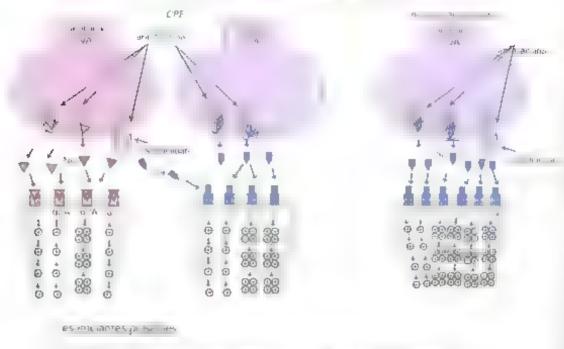






Frysie 1.1.14 Nevelos de acupacion deltransportador de dopamina (TDA y efectos incapoutlage, tax efector tempérados del bloquen del ILIA deprenden de alcardir. niveles de ecupación por encima de un umbral apparer perspect والماللانسية تها finaliza cuando la ocupación car por debajo. p ir it to the Tra the deliver dua delerrie aPS, e = 7 al and e 11.5 Dominion In nelpt at 1001 -48 1 20 0 in all a line and the first the contract of th l. - 1-h go the decreased order to the sape to the angle of the sape to t ru otest til terra JI que una direce la misca la colo de la colo d n is the notice of the second digraphic managers are property 10 gat 9 6" 1 d/20 - 10 10c a 105. especialmente el insumirio.

Los estimulantes pulsatiles ampufican las senales tonicas y fasicas de NA y DA



ora de liberación inmediata introveriosa introvestal fumado dianfetamina. Sares de Dicianfetamina mot libridato din et lenibaro cocaina ineralifictamicu.

Fig. 3 du los estimulantes pulsátiles amplifican las señales ténicas y fásicas de noradrenalina y deparmin cos estimulantes tenies de liberación inmediata de lorres utiliar a estestimo antes pors a injuyanosa, fue ados, o estidos que con rocarderados estimo ante por catiles, der lugar a la apido atmente in a mueltes de AV que ca implimiento apida de la imperior este o nai fásica de DA y NA está exacebba na consecución a y obten. Minor al que el metificación y la artir atmente tener inecan ante se a lor ingeramento distinctos ambas necucióndes pueden dar lugar a una liberación mase a de DA Este atmente de la beración de DA puede también contribuir al abuso potencial de estimulantes de liberación inmediata, debido a aumento de suña, tásico as conto deled DA.

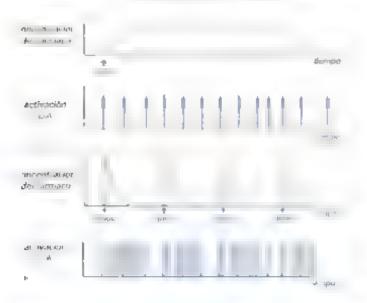
de la term. La presmaptica para añad ria a la aberacam mastra de dopumina por el bioqueo súbito, completo y cutastrófico del TDA (dacut do anteriormente en este capítulo e ilustrado en la Figura 11-32, abajo a la derecha). Por lo tanto, entender cómo ana administración más suave y prudente de la inhibición TDA puede ser terapéutica, mientras que el mismo fármaco puede ser desastroso, puede permitir una administración más sensata de un inhibidor de la TDA. (Tenga cuidado y no se lío con el TDA! Misterio resucho.

Estimulantes de liberación lenta frente p estimulantes de liberación rápida

Ahora que se ha resuelto el misterio del TDA, muchos sistemes de administración de fármacos no sólo están diseñados para controlar la cantidad de inhibectón del TDA y so duración, sino también la rapidez con la que

se inhibe el TDA, todo ello para motimizar los efectos: terapéuticos en el TDAH y minimizar el abuso y los efectos secundarios (Pigora II, 36 y Tablas I2-1 g II 4). El objetivo es mejorar la neprotransmisión fásica de DA con una administración de fármacos continua, de baja a moderada (Figura 11-36, Tabla 11-4). (Figura 11-36, orriba), tratando de aumentar principalmente la activación tónsca de la DA y sóloanmentar prudentemente la activación fásica de la DA, reconnciendo que esto puede ser como jugar con fuego. Para no quemarse, como ocurre con la administración pulsácil de fármacos en situaciones de abuso de drogas (wesse la Figura 11-36, abajo), para lograr una mejora prudente y terapéntica de la neurotransenisión tómica y fásica de DA sint aumentos desastrosos de la neurotransmisión fásica de DA, que conduccan af abuso

Administración de fachaco polsat liversus ental lanten da.



1 .. estenulantes como tratamientos y estimulantes como drogas de abuso 11 at part of 4 1 . de rápido y cómo de completo - 11 mm Tr - 15 mm de cours extinoclardes doca tratal à un paciente puede ser preferible obtener un nivel de l'armaco con un and was the a final to delibe O. Village to the appropriate regularly no a merced de lifetes the a usine painter a need as ias prijep a espais service con tripling one acrodes aprecio aprivio i tropo i mondo e de de destere altre e te tr en a grant alla Brodderio ation or allege a admin DA indimine soon at a material placenteros la reliación unios de las 30 g de abus y asis inqualsion aduction

to familiate on the

a cion o que se bosca es uma administración ada Per lo anto savire a accor y or the actor. aida de esciniciantes que e gara riveles desconsequences amende sor conseques a sifigurant 3s. 1 sale 1 35, arealia, Encunsta : as, et patrón de Jesca, ya de la DA or comence or commente of 40, regularly reprojet de los raveles duct rantes de DA. Algunas as paisa des estar bien, especialmente e la dona chado con el oprendizare de revoerzo la wild Figura 11 0 5 remburgo, como se ve en las 1 16.4a proporco de la Asigne - va en foriga de l'i de manera cue un exceso de · ara cas acciones de la DA en el estres (Figura) y en desis que lo casa tas conta a ci abuse ferigara 1 fear Ass a administración pulsatif de margs que provoca una liberación o mediata. in is a citere carde ios pre arados de liberar or controlled a place of the second of a los effectors place afterors. ente reforzantes del abuso de drogas, especialmente a es sufactementente a, as y con pro aciministración se le emerie capita. Per esta acon el coo de es manaes de liberación il mediana, especialmente en no element adult is se esta evitando cada vez mas almente importante es que los estimulantes ac-"o ema mostragos en alegara el 33, optimizan el la cantidac y el tempo que un estimulante ocupa the oracle of paga square graphentics exist IDAR since

qui mien aprovecha a ou pación de dosos en a del

NA mara las acciones terapeuticas en el TOAH El mejor.

uso farmacologoco de fos estamonimes en el TDAH sy a sommon do se la ige directa NAT en maior. El Alema os galle elevar parlos y para oblenter predominamente ne de acter los sobre el 1278, que en mochos lasos no son deseguos. La aptere racion de al IDAH significa no soic originse al IDA son da metral NAT para ocupa, ana soci acide sa mente de NAT en el cortes pretronas con un mino io salta intermente iento y ana du actor de la necion de NAT anticomente entro y ana du actor de la necion de NAT da mente de los receptores (al estado se institución el Capatado 7 y la rigional 33 sobre como ja inhibición de NaT camines que puede ma tentar la señadación fontes de DA formes en el curries pretronal a vaves de los receptores Districtor en la Egypta.

43. Fig. incremete obtenter buenos efectos teraperoficios en el TDAH mientidos se ocupa comoadosamente an numero menor le inscriusos cijanas FDA especialmente en el micleros or ambeno para in activa a senal assenabli a traves de sos receptores I/2. Figuras 1... 5 y 1... 50.

En resument parece que nos pacientes con LOAH obt e en su propria le apropria med ante est nova les en base à la rapidez da cur idad e et tempe que nos est mu antes ocupen el NATA el TDA. Cuando este se tage de manera aten com la lacolenta por la subsaturados de moqueo de transportador in o cua ana jarga duración de ja acción antes de que assimility a desapareza el pacien else beneficia la lacolenta en entre el menorando los sur omas del TDAH con coras de altigo y su enforta tragaras. El 34 y 1166,

La atomoxetata (Figura 11-37) es un inhibidor selectivo de la recapitación de goradrenalina, o IRN selectivo. A veces también se los nama monadores del North RN selectivos tienen propiedodes autidopresivas bien conocidas (Capítulo 7). En iérminos de su mecanismo tempeutico en el TDAR, es lo mismo que acabanina de ver para los estimulantes que actuan en los NAT aqui en el Capítulo 11, y como vimos anteriormente para dos fármacos utilizados para tratas la depresión en el Capítulo 7 ilustrado en la Figura 7-33. Así, la unhibición del NAT aumenta la DA y NA en el córtex prefronta:

Comparacion de las acciones moleculares de atomoxetina y bupropión



Fig. . 37 Comparación de los occiones moleculares de atómicionem y deproprim la atomición a majorith mon selectivo de atomición de atomición a majorith mon as que discribió de atomición d

(Figures 11-38) No obstante, ya que solo hay unea cua des accuratsons. NA y NAT en el nactero accuratsons, antubre el NAT no conduce a no aumento re de NA na de DA alls (Figures 11-38) y por tanto los inhibitores del NAT no tendráta potencial de refuerzo, abuso o adicción

El bupropión es un IRN débil y también un inhibidor TDA debil, conocido como inhibidor de la recaptación de noradienalita y doparnina (IRND), tal como fue expusado amerimente como tratamiento de la depresión en el Capitado 7 y tal como se ilustra en las Figi ras 7 34 a 7 36, viase también la Figura 11 37) varios antidepresivos triciclicos (ATC), tales como la designamina y la nortripulma, tienen acciones IRN notables. Todos estos agentes con propiedades IRN han ado atdizados en el tratamiento del TDAH con éxito variable, pero solo la atomosetina se ho investigado bien y se ha aprobado para este uso en niños y adaltos

La acción hipotética de la atomoxetina en pacientes con TDAH con estrés y comorbilidad relacionados. presumiblemente con una liberación excesiva y fásica de NA y DA se muestra conceptualmente comparando los estados no tratados en la Figura II II y 11-12 con los cambios que leóricamente se producen tras tratamientos crómicos con stomosetina en la Figura 11-39. Es decirel TDAH unido a trastornos que se asocian con estrés crónico y comorbilidades es causado teóricamente por circuitos NA y DA sobreactivados en el cortex prefrontal. provocando un exceso de activadad fásica NA y DA (Figura 11-13). Chando hay un comienzo lento, de largaduración y una inhibición NAT perpetua en el córtex prefrontal debido a la atomoxetina, esto teóricamente restruye la señalización tónica de D, postxináptica y ct., adrenergica, disminuye las acciones fásicas NA y DA. y desensibiliza jos receptores postsinépticos NA y DA. Las posibles consecuencias de esto son una reducción de la subreactivación crónica del eje HHS, revirtigado de ese modo potencialmente la atrofia cerebral debida. al estrés e incluso induciendo una neurogénesis que podria proteger al cerebro. Estos cambios bioquinucos y moteculares podrian asociarse con la reducción de sintornas de TDAH, disminución de recoldas, y descenso de anxiedad, depresión y abuso de alcohol. A diferencia del uso de los estimulantes, donde las acciones terapéuticas están en función de niveles farmacológicos plasmances y reupacines momentaneas de NATI TDA las acciones de los IRN de targa duración dan 24 horas de advio sintomático de la misma manera que los ISRS y les IRSN lo dan para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Los IRSN generalmente tienen menor alcance de efectos para reducir los síntomas de TDAH que los estimulantes en ensayos a corto piazo, especialmente en pacientes sin comochibdad. No obstante, los IRN no son necesariamente inferiores en pacientes con TDAH que no han sido tratados previamente con estimulantes o enpacientes con TDAH que han sido tratados a largo piazo

Atomoxetina en el TDAH con señales prefrontales débiles de NA y DA

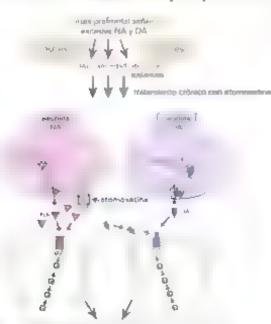


-5"	MP : 38 1	- III NING XUTHIN	W (01)
	it	li .	
	77 1	7.11	
	lı		
	- Ir	р.	
- 11	0.05		- 11
PF	40 p. jr	2 1	-0
	4-14-14-1	- 1 1·	
4.	li att	5 4 4	- 12
	* 11.9	Z	property
Α	11.11 1.1	- 1	11.4
5.008	Vera de le	li iri	The state of
La co	5 05 0	11,000 (1 %)	, meane
lu.	0 0	1.0	11 4
		- In	- 11
141	D.		
In?	crase as	sh pudra	er etre
Klym	mornes are	LI %	

and the second second

aterinamina estabanina bapropion (RTED) vertalmena (RCN) Autoardina (RNA) idoxentatarina (RSN) impliacipi an (RSN) idempiantina (ACET), riortnombra (ACET)

Tratamiento crónico con atomoxetina en el TDAH con señales excesivas de NA y DA prefrontal



UP Tralamiento connecion atomorense en el cabir E instituto del ambieno con atomorense el cabir el cabir tipo en al antico con ambieno el cabir de cabir de su el cabir de cabir de cabir de consiste condecensibilitzat en al escesiva estimo autón puede consiste condecensibilitzat en accesiva estimo autón puede consiste condecensibilitzat en accesar porte porte napiacos de DA y NA y al eperantin que as anticone el decimale el higique o del NAT al accesar accesa

(más de 8-11 semanas). Los IRN pueden, en realidad, ser preferibles a los estimulantes en pacientes con comorbilidades compiejas, efectos secundarios o falta de respuesta a estimulantes.

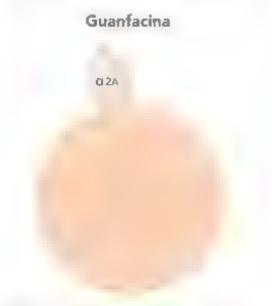
Agouistas Alfa2A adrenergicos

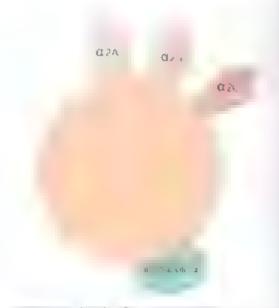
Los receptores novadrenérgicos se explican en el-Capítulo 6 y se Justran de la Figura 6-14 a 6-16. Hay na nerosov suo ipos de receptores re adienerpicos desire es a intreceptores presion il cos ge infabricate de los sultipos o le guras o 1 i hava los suot pospostsinaptinos is a con y a subtipos a v amphamente su buildos por el SNC con elevados niveles en es cortex y en el tocas corruncia. Se ptensaque estos receptores son los principales mediadores de los efectos de NA en el córtex prefrontal regulando los sintomas de matención, hiperactividad e impulsividad en el TDAH. Los receptores ex., están en concentraciones cieva as en el fajame y poel a liser importa l'es pala mediar las acciones sedantes de NA, nuentras que los receptores of son that abundantes ed el estrado os receptores or generalmente tienen acciones opue sas a ios receptores 7, con ios meianis nos copredoniciando cuando la liberación de NA es baja o moderada les decitipara is atención normal), pero con los mecasismos ot, predominando en las sinapsis NA coundo ta liberación de NA es elevada (por ej., asociada con estrês y enmorbilidad) y contribuyendo a una deficiencia. cognitiva. Por tunto, fos IRSN primero incrementaria la actividad en los receptores Ot., postsibápticos para

mejorar el rendimiento cognitivo, pero a dosas elevadas puedeta una idar la simpata con demasiada NA y provocar senación, deficiencia cognitiva o ambas. Los pacientes con estas respuestas a iRSN pueden beneficiarse disminuyendo la dosfa, Los receptores rá judienergicos están presentes en al as concent aciones en el córtex prefrontal, pero solo en bajas concentraciones en el mudens accumbens

Hay dus aguntstas de acción directa para losreceptores o, empleados para tratar el TDAH. la guandacina (Figura 11 40) y ia chondina (Sigura) 11 40). La guanfacata es relativa mente mas selectivapara receptores ot., (Figura 11-40). Recientemente, la guanfacina ha sido formulado en un producto de liberación controlada, guanfacina ER, que permite 50 administración una vez al dia y menores efectos secundarios por pico de dossa que la guanfacina de liberación immediata. Solo ta versión de liberación. controlado de guanfacina está aprobada para el tratamiento del TDAH. La clonidina es un agorusta reintesamente no selectivo de los receptores al., con acciones aobre receptores α_{in}, α_{in} y α_{in} (Figura 11-41). Además, la cloradina tiene acciones en receptores de la midazolina, io que podria ser responsable de alganas. cenas actores adaptivas e hipotemoras de la donidina-(Figura 11-41). Aunque las acciones de la clonsdina en los receptores 01,, presentan potencial para el tratamiento del TDAH, sus acciones en otros receptores. podrian aumentar sus efectos secundarios. La cionidirar esta aprobada para el tratamiento de la hipertension. pero no del TLAH, trasto una conductoral, trasto qui deoposición desafiante, o sindrome de Tourette, para los que se suele emplear "fuera de ficha". Por el contrario, la guanticina es un agonista ti_{sa} adrenérgice más selectivo (15-60 más para neceptores ot,, que para ci,, o O.). Además, la guanfacina es 10 veces más debd que la cloradina en au acción sedativa y poder hipotensivo. aunque 25 veces más potente para reforzar la función. cortical prefrontal. Así, se poede decir que in guanfacina. presenta eficacia teraper lica con un reducido perfil de efectos secundacios en comparación con la cionadina. Los beneficios terapeuticos de la guantacina estanrelacionados con los efectos directos del fármaco sobre los receptores postsinaplicos en el CPF, que dan lugar al refuerzo de imputs de red y a mejoras conductuales. como se observa en las Figuras 11 42 y 11 43.

¿Quienes non los mejores candidatos para monoterapia con guanfacina ER? En teoria, los síntomas del TDAH podrian estar cousados en algunos pacientes por níveles bajos de NA en el cortex prefrontol, sia deficiencias adicionales en la periotransmisión DA (Figura 11-43A). Esto podría dar lugar a señales mescladas que se pierden en el ruido de fondo, lo que, conductualmente, se traduce en hiperactividad, impulsoridad e inatención (Figura 11-43A). En este capo, el fratar jento con un agonista que selectivo daria nogar a un aminomoto de senar y a caltinual sena litro-a que





Closidina F agonista i adrenergiço no
terre lui lo adrener e uno a receptores de midazolina lo que
contribuye a sus efectos sedantes e fupotençavos.

Mecan smo de acción de la clonidina y la quanfacina y como afecta a los tres receptores Ada-2

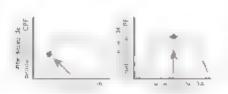


41 41 1, 41 concentraciones en el córtes preficitto). (CPF) pero solo en bajas concentraciones en el nucleur accumbions. Los receptores e, tienen los presentaciones, u_{se} u ... y sc_e: El subtipo más prevalente en el cortes po means and a v a inco 0.2111 saganos e acordo a arto trono escos seclantes. Los receptores et_{se} se setuat en el focus coeruleus, siendo escasos en el CPF Aparte - ritorie 10 for oritorial Sipoter Asial one - oses with the two a terms of galindar school to socializar so de NA hi an avec e increates La Infra de acción en los recuptores. poststraption de OA es parglete e su falte. de patencial de abino-

Efectos sobre un agonista Alfa-2A en el TDAH

TDAH: hipotéticamente señales bajas debido a NA baja



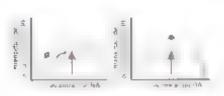


NA bajo senal reducida DA optimizado - uido reducido

pro ex Nindright assigned to just a first state of property of professions.

Tratamiento con agonista Alfa-2A





Nger mithefach Impeletedial Imperation pompeja apomolista gapanja

NA optimizado suñal reforzada. DA optimizado ruido reducido Efectos de un agonissa

That il partir an en a de

That gentropt by stelle amon i stell
disbidos a bajos mentes de MA en
el CPE sin deficiencia adicionales
de a en agonismo acine de la
fermita de la materia reus ados sodra
quantas a se como hipo a recidad
quinos caba e materiana. A E
tratamient a timo a quentas a
suferia a la calenta municipiar a celat
quinos a niciona a una calenta de
preceptores posts aptición resultendo
an maxos capas como de permanece.

site ado in the harm

réceptotes postsinapticos y esto se traduciria en que el paciente seria capar de concentrarse, permanecer sentado y comportarse adecuadomente (Figura 11 43R). Actualmente, oo hay forma de alcotificar a estos pacientes de forma precoz, aporte de la cealización de un ensayo graptico de guardacina 9R.

Los pacientes con TDAH y sintomas de oposicion pueden ser discutidores, deschedicares, agresivos, y presentar episodios de rahietas (Figuras 1) & y 11 44A). Estas conductas están hipotéticamente relacionadas con inveles may bajos de NA y bajos riveles de DA en el cortex prefrontal ventromedial (CPFVM), dando asi lugar a una señol timy reducida y a un mayor ruido (Figura 11 44A). Mientras que el tratamento con un estimulante mejorará la situación reduciendo el ruido, este qui resolverá las fuertes deficiencias NA (Figura 11 44B).

mejorando soto percialmente la conducta. Un cal inulante reforzado a in un agonivia it_{fa}. O gura 11 44C Estipote icamer e solucionaria es problema al apomuzar los niveles de NA, reforzando asi la señal, en presencia de una producción de DA ya optimizada. Conductualmente, esto puede bacer que el paciente coopere y se comporte adecuadamente La guanfación ER ha sido aprobada como agente de refuerzo para pacientes con respuesta inadecuada a estimulantes, y podría ser especialmente útil en pacientes con sintomas de operación.

Fuluros tralamientos para el TDAH

Existen mievas tecnologias en constante evolución para la administración de farmigeos como antetamina y metificiadato y se están desarrollando atras, en

Como tratar el TDAH y sintomas de oposicion TDAH y sintomas de oposición: hipotóticamente conales muy bajos en CPFVM whitefax MA may buju sietal may reducide densilar Jiente DA hapa midfo aurhentado agres Ny-P Tratamiento ostimulantes NA aum traju smirat aum indunida devolvedianta DA optimizada ruedo reducido ingresive. Fratamiento: refuerzo de estimulante con agoresta Alfa-2A **Pluids** rafile to b discutedor. NA optemzeda seral sumentada optimizada CHARGINE DA optimizada riado reducido

Figure 11 44 Como tratar el TDAH e sintemas de oposicion co- par inițiecon TDAH system ser discussidores desabedientes y agrasivos y presentan And it is in it. it is midul Ses prodeste er er americe debidan a bajor invelor de 1/4 y invelier muy bay the NA ec. of PhyMied alguno parto des tratido as iglia a apsonar Thuy reducidly a program deligable A Mishingue e alamana no conun est manuate paede red wears in transfer della was prode NV By por a not still me orang paima mente a conducta El efuerzo de un estimulante con un agonisia (C) podris aptimizar los niveles de NA refortando la señal, an presencia de una producción ya optimizada da DA.

Viloxazma ER

NA3

Appear 11 45 Wilconzina ER La vilovazina es un mbiblidor del a la concentración de la contración de la contración de la contración de servinamen 28 (54T _p) y 54T _{pl}. Hay une contración de la contración

parse porque permiten personalitar la duración de la acción (erapéutica deseada y en parte porque son patentables y comercializables. Un aspecto mievo de las formulaciones de liberación controlada es la posibilidad de bacerlas en una matriz que resista los intentos de pulverización para inhalar, esnifar, fumar o covector.

Un IRM selectivo llamado vitoxarina (Figura 11-45) que se comercializó en el extranjero para el tratarmento de la depresión, pero que nunca se comercializó en EE,UU, as ha reula cado en una formusación de liberación controlada para su uso en el TDAH, que se encuentra en la última fase de desarrollo clánico.

El mhibudor del TDA marchad, aprobado en su dio para la supresión del apouto, está en lase de pruebas, al agual que un hapte ta apidor de la recapuaçión (SH — NA DA), centanafadina



RESUMEN

El trustorno por déficit de atención e hiperactividad. (TDAH) uene simionias nucleares de materición. impulsividad e hiperactividad relicionados teóricumente. cop circustos neuronales disfuncionales especificos en el còrtex prefrontal. El TOAH puede también ser conceptualizado como un trastorno de desregulación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) est el cortex prefrontal, incluyendo algunos pacientes con NA y DA deficiente y atres con NA y DA excesiva. Los tratamientos teóricamente devuelven a los pacientes a estudiis normales de procesamiento de la arformación en los circuitos. cerebrales prefrontales. Existen diferencias apportantes. entre miños y adultos con TDAH, y existen consideraciones especiales sobre como tratar estas dos publiciones. Los mecanismos de acción, fanto faritiacodináti icos cuatro farmacocineticos, de los tratamientos estimusantes para el TDAH quedan explicados en detalle. El objetivo es ampidicas las acciones noradienéigicas y dopaminéigicas tónicas y no las Elsicas en el TDAH, controlando la tasa de Eberación de los estimulantes, el grado de ocupación de los transportadores y la duración de la ocupación de los transportadores por los estimulantes. Queda explicado el mecanismo de acción teórico de los inhibidores selectivos de la recaptación de noradressa na como la atomoxetina y sus posibles ventajas en adultos cop estrés crómeo y comorbilidades asociadas. También quedan presentadas las acciones de los agonistas ou, adrenergicos.

12

Domoncia: Diagnóstico y causas 487 ¿Oué es la demencia? 487 ¿Qué es el detertoro cognitivo leve (DCL)7 487 Cuatro causas principales de la demencia 488 Búsquede de terapias modificadores de la enformedad dingidas a BA on la enformedad de Alzhoimer 498 La hipótesis de la cascada amilioida 496 Estado actual de la hipótesis de la cascada amitorde y los tratemientos dirigidos a BA 499 Diagnosticar la unformedad de Atchelmer antes de que sea demastado tarde 499 Primera etapa presintomátice 499 DCL en la segunda etapa 500 Demencia en la tercera etapa 502 Visión general de los tratamientos sintomaticos de fademencia 503 La acet-icolina como objetivo del tratamiento: sintomático de la memoria y la cognición en la enfermedad de Alzheimer 505 Acetilcoline Sintesis, metabolismo, receptores Tratamiento sintomático de la memoria y la cognición. en la enfermedad de Alzheimer mediante la inhibición. de la acoticolinesterasa 509 Actuación sobre el glutamato para el tratamiento sintomático de la memoria y la cognición en la enformedad de Aizheimer 515

Este capitulo afrece una breve presentación de las diversas causas de las demencias y sus patologías, incluyendo los criterios de diagnóstico más recientes. y la integración emergente de biomarcadores en la práctica clínica para la enfermedad de Alzheimer. La descripción clínica completa y ios criterios formales para. el diagnóstico de los numerosos trastornos conocidos como demencias deberían obtenerse mediante la consulta de los textos de referencia habituates. Aquinos centrarentos en cómo los diversos mecanismos patológicos de las diferentes demencias attento los Circulius cerebrales y sus neurotransmisores. Tampién mostraremos cómo la alteración de estos circuitos. cerebrales esta venculuda a diversos sintomas de la demencia, y cómo los fármaços dirigidos a estos e-regitos cerebrales y sus neurotransmisores conducen a una mejora sintomática, haciendo hincaqué en la memoria. la psicoala y la agitación. El objetivo de este Capítulo es familiarizar al lector con las ideas subre los aspectos

Memantina 516 Actuación sobre los sintomas conductuales de la demonsia 521 Definición de la agitación y la psicosis. en la enformedad de Alzheimer 521 Tratamiento farmacológico de la psicosis y la agitación en la demencia 523 Actuación sobre la serotonina para el tratamiento sintamatico da la asscolis relacionada con la demancia \$24 Redes neuronales de la agitación en la enformedad. de Alcheimer 528 Actuación sobre los neurotransmisores multimodalos (noradrenalina, serotonina y dopamina) para el tratamiento sintomático de la agricción en la enfermedad de Autheimer 530 Actuación sobre el glutamato para el tratamiento sintomático de la agritación en la enfermedad de Alzheimer 533 Tratamiento de la depresión en la demencia 534 Afecto pseudobulbar (risa y Ranto patológicos) 535 Apalis 536 Otros tratamientos para los sintomas conductuales, rela demencia 537 Rosumen 537

clínicos y biológicos de la demencia y su tratamiento actual con varios fórmacos aprobados, así como con auevos agentes en el horizonte

Au ique se han less precido las esperanzas de desarrollar propto tratamientos modificadores de la enfermedad que puedan ralentizar, detener o revertir los procesos patológicos subyacentes a la demencia, algunos Italamientos nuevos mejoran los síntomas conductuales de la demencia, como la parcosta y la agitación, que se están volviendo más problemáticos a medida que elnúmero de pacientes con demencia se despara. Por lo tanto, aqui se liace hincopié en las bases biológicas de los y famas de la demençia y de la alivio med ante agentes psicularmacológicos, así como en el mecanismo de acción de los fármacos que tratag estas sintomas. Para obtener detalles sobre las dosis, los efectos secundanos, las Interacciones de los fármacos y otras cuestiones. relevantes para la prescripción de estos fármacos en la práctica dinica, el lector debe consultar los manuales.

fur na ologicos de referencia, como Psicoformivologia Escurial de Stable Guto del Prescriptor

MENCIA DIAGNOSTICO

Que es la demancia?

El termino "demencia" describe antomas cognitivos y neuropsiquatricos lo suficientemente graves como para interferir con la capacidad de realizar las actividades salumales, causando un deterioro defantivo de los niveles de inncionamiento inferiores (Tobla 12-1), Estos apromas incluyen disfunción cognitiva, pérdida de memoria deterioro del risponatriento, detectoro visual y espacial, problemas de lenguaje y como ricación, y antomas conductuales como la psicosis y la agitación (Tabla 12-1).

¿Qué es el detertero cognitivo leve "DCL.?
El deterioro cognitivo leve (DCL) se confunde a menudo con la demencia y a menudo es un precursor de la misma, pero el DCL en si misma es es una demencia (Figura 12-1 y Tabla 12-2). En cambio, el DCL sólo representa un deterioro cognitivo leve que no afecta (rodavia) de forma

sign ficativa a la capacidad de flevar a cabo las actividades de la vida chirja. No todos los pacientes con ACL flega la desarronor demonesa. De hecho, hay un gran debate sobre to que es el DCL frente al fervejocumien o

puis 1.2 3 Diognástico de demencia por rodas las causas

Si itomas cognitivos/neuropsiquetricos que

- Si itomas cognitivos/neuropsiquatricos que interfieren con la capacidad de realizar las incurstados natimantes
- Disminución de las niveles previas de funcianamienta.
- No atribuible a delirlo o a un castorno psigniatrico mayor
- Defenoro cogramo diagnosticado mediante protibas negropsicológicas o el informante del paciente
- El detenoro cognitivo implir a dos de los siguientes.
 - Detenuro de la capacidad de adquisición/ etencion de informar on nueva
 - Detenoro del razonamiento.
 - P. Deterioro visuoospacial
 - Cambios en la personalidad o el comportamiento

Detenoro cognitivo leve

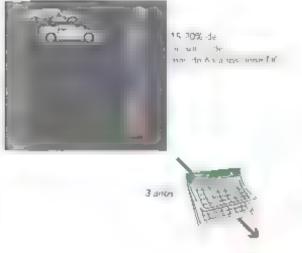


Figure 12.1 Deteriors cognitivo lave (DCL). Muchos adultos mayores the seminated of an expense of morning of the substangunto de esos atlumos pere determina agritivo eve (D) qui dem la rial do maria la oqual y nude adi que of A deleter with the property of the capar facilité en la actividades de la lida dia la lino alcanza e all the series decrease a Auroque of Office on letter to me by any taxes problemical usera en ennouad de Althermai "EA", no todos los partie was the FM officers married EA Deposition in allowing CHARLES con de e ioro, aquiliva pueden. tener or trastome people arrive pol ajemplo, depresion) a un trasforno del sueho En un plato de 3 años. apendenadisments of 35% de los individuos con DCL desarrollan EA.



normal" Esperantos que el estudio de momarcadores y la neuroi nagen sea capaz de defeemigação en elfuturo. Desde una perspectiva puramente clmás de la mitad de los residentes ancianos integrados. en la comunidad tienen cuatro quejas comunes principales relativas a la memoria; concretamente, excomparación con su uncionamiento de 5-10 anos atras, experimentan una reducción de su capacidad para: 1) recordat nombres, 2) encontrar la palabra correcta: recordar donde están determinados objetos; y 4). para concentrarse. Cuando esos problemas ocurren en ausencia de una demencia declarada, o de depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de sueño/vigina trastorno de dolor, o TDAH (trastorno por déficii deatención e hiperactividad) se la denomina DCL. Algunos expertos reservan el término DCL sido para aquenos enlas primeras fases de la EA ("EA predemencia", "DCL de la EA " o "EA prodromica") pero en este momentono es posible determ nar qué personas con DCL están. destinadas a evolucionar hacia la EA y los que no. Por lo tanto, DCL tiende à utilizarse como un término general. que engloba todas las causas de problemas subjetivas. de memoria. Con los biomarcadores, se esta intentando hacer la distinción entre individuos con envejecimiento normal, con condiciones reversibles, y aquellos con DCI, destinados a progresar a la lase de demencia de la enfermedad de Alzheimer. Sobre la base clinica aislada. y sin biomarcadores, los estadios muestran que entre el 6% y el 15% de pacientes con DCL pasan a diagnóstico de demencia cada uño; tras cinco años, en torno a la mitad cumpleo los criterios de demencia; tras 10 años o autopsia, basta el 80% demuestra tener Alzheimer Por lo tanto, el DCI, no stempre es prodromo de demencia,

aunque a mer ndo lo es. Las causas reversibles y tra ables del DCT deben ser investigadas energicamente diagnosticadas adecuaçamente y tratadas mempre que sen posible.

Más de 35 millones de personas en todo el mondo (renen alguna forma de demencia y este número está creciendo rápidamente. Hay dumerosas causas de demencia con muchos origenes patulógicos, pero todas ellas nenen

netroimager Cabla 12.3) o la vez sotapados y distintivos, carecust a movos manespares social E. V. a comiencia, vasculate la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia (rontotemporol (OFT) (Tabla 12-2 y Tabla 12-3).

Enfermedad de Alzheimer ,EA

La enformedad de A abenner (FA) es la causa más común de demencia y posiblemente el trastorgo más devistador relacionado con la edad con profundos consequencias para los pacientes, los familiares, los cuidadores y la econoa la. Se calcula que 5,4 millones de estadounidenses padecen actualmente EA y, a falta de tratamiento modificaçor de la enfermedad, los casos sedubicarán hasta alcanzar los 14 molones en 2050. Los tres referentes patológicos de la EA que se observan en el cerebro en la autopsia son: (1, β-amiloide (βA), agregado en placas, (2) ovillos neurofibriares. compuestos por la proteína tau hiperfosforilada: y (3) pérdida sustancial de célutas neuronales (Figuea 12-2). La pérdida de neuronas aucle ser tan profunda que puede rerse a simple vista en el examen postmortent del cerebro (Figura 12-3).

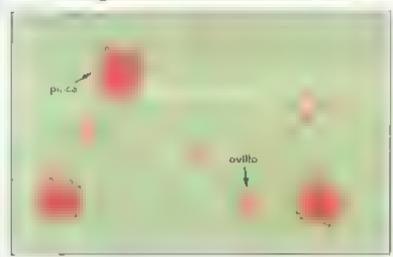
Table 12-2 Diagnóstico diferencial: presentación clínica

EARD LDCT1	de Alsheimer (E.c.			Jela.,
k or on re procesamiento y y ore or fill the or leve inconsistente y no asociado con el dofenoro funcional	place [interior era interior	Resibilidad mental, venue de la	espontáneo in terror a ater on fil doterioro de la memoria no esitan grave Presuntación más	comports misento Fig. 100 Fig. 100 A Sec. 100 Fig. 1
	e o t incire	produce en los primeros meses de la apopleja	temptana de psiçosis y cambios de personalidad Alteraciones del scienci PE M	preservada

mile 13 3 Diagnostico dilerencial: imagen neuronal



Patologia de la enfermedad de Alzheimer



Par ifogra le la en cilentació de Archentació e en en en en estados en el rasigos pasológicos observados en el cortado de la entermodo de Aztremer en en estado de Aztremer por estado de protecta compuestas de protecta de p

Patologia de la enfermedad de Alzheimer: muerte neuronal



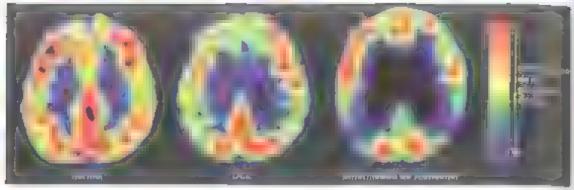
Cerebro EA





Patologia de la enformedad de Autherne insuete non artifició a la primir la parte de se parte de de Autherne. En en que en la medad de Autherne. En en que en la medad de Autherne. En en que en en reche la la martificia de la martificia de la martificia de la platificia de la martificia de la ma

FDG PET

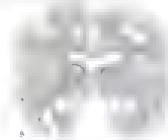


FDG PET En in still the company of the man own en interne medical to further property of a rice mechanism at minimal par emisor de postrones con "Fill trans à describigiure à 10 a PE que miche montre nature que à sen et ce etcolor narrow e metabo introde i insula illato E i della si ignissi a (Di) i di ini di 20 10 11 that a mean extra or the activity and a substitution of the substi of grown about the animon is a sequence described manager of manager of a sequence of the sequ pero no diagnosticos de Ca-

lmagen por resonancia magnética



atrofia del hipocampo



agrandamiento de los ventriculos





pérdida de espesor cortical

La père da genronal en la FA priede détectarse en pacientes vivos midiendo la utilización de glucosa. en eller de die mangraha per in sien de positiones can foor idesertable cosa. Historia Part Figura 2-4) aus cerebrais de los controles normales. Sames indestrain to il solido pre abonsmo c'eva ghaosa en sovel co etro, perren e determin cognitive leve (DC1) puede haber and reduce on enet me abolic no l'erebral de la gluc isa co regiones. Cerebrates mas posteriores, onto et cortex, emporapaneta el gura 12 ->

gura 12 6 Imagen por resonancia magnática.

En los cerebros vivos, la pérdida neuronal en la enfermedad de Alcheiner (EA) se puede detectar mediante images de resonancia magnetica (IRM), sobre todo en los ióbulos temporales medica los cambios observados incluyen ia amplia. del hipocempo (A), el agrandamiento de los ventriculos (B) y la perdide de espesor contrai (C) Los resultados de la IRM puedes ser informativos.

pero no son diagnósticos de EA

A medida e resa ente miedad priegresa ha la la A completa, el h pemerabulismo cerebral de la glucosa en la zonas pus eriores se sar e car a vez mas evidente en a PET Falls a type and see Spicage que el empeoramiente del metaponsino de la glucissa. Di la progresion de

 A refleta la acua infactori de nessi surgeneración: recialmi, se en a max cerebrales clave, como la co-teva quiroportetal.

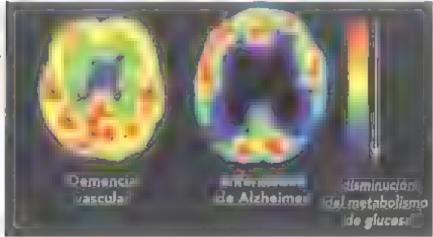
La trongen por resonancia magneticn. IRM1 ambier puede detectar la pérdula de neuronas en pacientes vivos con LA, especialmente en las lóticios temporades (Figura 12-5). lociaso los pacientes con EA de des teneros que pérdida del 20-30% qui volunteo de tamera entorrida). 15 de pérdida de volunteo del

Į.	0.4	rt.	•	Eal	
	- mappel	a s parco	enterenap	KTA 4 IIIOSE	ār .
	P. S.	I	lı .	, la	1. 11
٠,	eti li		HEADON.	ersole	

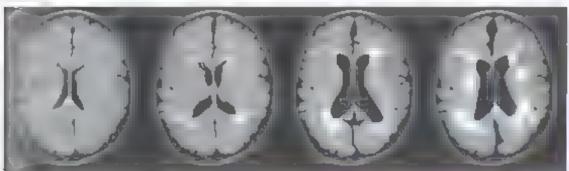
La demencia y representa abrederior del 20% de anos de demencia y representa abrederior del 20% de anos de demencia (Ergora 12-6). La demencia yassi ultri

Demencia vascular





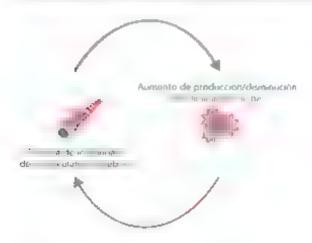
IRM



Aumento de la gravedad de las hiperintensidades de la materia blanca en la demencia vescular

6 Demencia vascular. Lo dementila vascular es una maniestación neurologica de la entermedad caldiovas; ulor con una dismición de flujo sanguirino carebral atribuible a mátuples parologias que indispen algroexcleriosis, arterios clerusis, entertos, cimbios en una blanca y microsarguidos las cumo es deportes enter de l'Alemans vascular que made de Alphomer (EA) suelon superponense. En la demencia vascular puntí al patrón de lo poperfusión en la PET con FOG es de al de la EA, con hipomitabolisado en las arcas senso no motoras. Es una entida presenvación de la contesa do encir En la IRM, los papentes con demencia vascular muestran una mayor gravedad de las reponentensidades de la sustancia bilancia.

Comorbilidad enfermadad de Abrhei nerademer da vascular



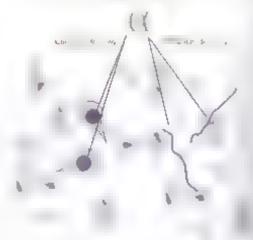
Azmenne de de manada de manada que la completa de la completada en enfermente de Altimen. Les enfermentes de Altimen. Les enfermentes de Altimen. Les enfermentes vasculat considerate. Se supone que esto ocurre delede a una relación de dementa vasculat construir en la participada de la vasculatura cerebra. Es decir el depósito de fiá en las vasos sunguineos, cerebrales aumenta hipotéricomente el el por de dementa vascular a la inversa, la pór ma de integridad y el aumento de la permuelalidad de la barrera hematoencefallos aumenta hipotéricamente la producción o dismininyo la alaminación de fiá.

es esenciamente orio manifestación nenrologica de la enfermedad cardiovascular, con una disminución del floro sanguineo cerebril atribuble a ateroscierosis, infartus, cambios en la sustancia blanca y microhemorragias, así como la deposición de (IA en los vasos sanguineos cerebrales (Figura 12-6). De hecho, aproximadamente el 10% de los ancianos que safren un iclus experimentan deterioro cognitivo y/o demencia. Muchos de los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular per la la expunicación las cardiopatías, el colesterol alto o la diabetes) también están relacionados con la demencia vascular

La demencia vascular y la EA se sotapan con recuencia. Los casus de demencia vascular relativamente "para" muestran un patata de hipoperfusión diferente (distinuación del flujo sangulneo) en PET FDG que la EA (Fig. en 12-6). En la demencia vascular FDC PET (ndica hipometabolismo en áreas sensoriomotoras y subcorticales, con una relativa preservación de la corteza de asociación, mientras que, como se ha mencionado interiormente, en la EA, la FDC PET (miestra una reducción del metabolismo cerebral de la glucosa en regiones cerebrales más posteriores, como la corteza termas a praceta (19.10).

San emburgo, una gran parte de los individoos con EA también tiene aiguna patologia de demencia, vascular combrida, y esta superposición poede ocurvir en parte debido a una relación dinamico entre et metabolismo del pA y la oregindad de la vasculatura cerebra, (Figura 12.7). Es decir, la deposición de βA en vasos sangueneos cerebrares al menta impore a amente el tiesgo de demencia vascular y a la invensa, la perdida de integridad y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoenee/álica aumenta hipotéticamente la producción o reduce la eliminación de βA del cerebro (Figura 12-7).

Cuerpos de Lewy y neurites de Lewy



milion 2.2. Cuerpos de Levry y neeritas de cevry de partilidade na demensia con cuerpos de levry, como de la demensia per la entormedad de Parkinson (EP). Incluye la lar implia e se procesa de lara entre la lara esta entre entre entre la lara esta entre entre entre la lara esta entre entre entre la lara entre entre

Demencias con cuerpos de Lewy

La demencia cun cuerpos de Lewy y la demencia en la enfermedad de Parkinson se conocen colectivamen e como demencias con cuerpos de Lewy, y representan alrededor del 10-15% de todos los casos de demencio Sin embargo se estima que sólo un 20% de los pacientes con DCL tienen DCL "pura" ya que aproximadamente el 80% de los pacientes con DCL presenta también características putològicas de otras demencias, especialmente la de EA

1,404 17 4 Damentia con courpris de Lewy diagnostico.

ARAC TERISTICAS PRINCIPALES

- Atención y conventración fluctuantes accuraciones visuales recubentes bien formica:
- Características clínicas indicativas de Parkinsonismo espontaneo

CARACTERÍSTICAS CEINICAS INDICACIORAS

- Trastorno de la conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) iensibilidad neuroleptica grave
- Caracte: sticas cli rican indicativas de binin capitación de transportadores de doparrina en los geoglios basales en SPECT o PET

CARACTERISTICAS CLINICAS DE RESPALDO

- Cardas repetidas.
- Perdida transitoria de la conneccia Aucunaciones en otras inociandades sensociales Enstrinción autonómica grave
 Depresión Depresión
 Sincope

FACTORES QUE HACEN MENOS PROBABLE EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

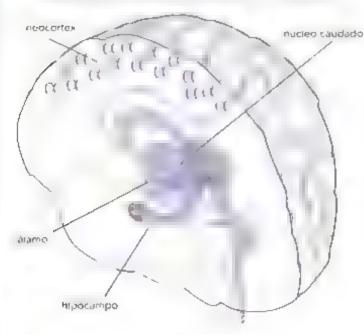
- Presençia de enfermedad cerebrovascular
 Presencia de cualquier otra enfermedad fisica o
 trastorno cerebral que pueda explicar en parte o
 en su totalidad el cuadro clínico.
- E) parkinsonismo aparece por primera vez en una si el un de dencir o ave.

La demencia con cherpos de Lewy y la DFP (demensia en la enfert redail de Parkinson) companier lyma alos patylogicos con la actargolo ión anormal de una proteina llamada or sinuclema, y por ello ambas se denormala fambién "sinuclemopatias". En la demencia con que pos de Lewy.

agregan formando oligónieros, comér tiésdose finalmente en "cuerpos de Lewy" y netritas de Lewit, a metada que his netrinas degeneran (Figura 12-8)

Los criterios de diagnostico para una probable demencia con cuerpos de Lewy y pa a una posible demoncia concuernos de Lewy se indican en la Dabla 12-4, un cuanto a la demencia con cuespos de Lewy, la mayoria (~80%) de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) desarrollarán una disfunción cognetiva por una u utra causa a modida que la enfermedad progrese, siendo el tiempo medio desde el diagnóstico de EP hasta la aparición de la demencia de 10 anos. La EP se asocia con un aumento de la morbilidad y ia muerte que se produce en áltima instancia, en promedio, 4 años después del unicio de la EP A agual que en la EA. el precursor de la demencia en la EP suele ser el DCL. Los sintomas de la EP meluyen alteraciones de la memoria. (incluyendo reconocimiento), disfunción ejecutiva, deficits de atención y alteración de la percepción vinas. La base patológica de la DEP se supone que es la degeneración y atrofia pergonal que se produce en el tálamo, el núcleo candado y el hipocampo, ya que en ellos se acuntulancuerpos de Lewy y neuritos de Lewy (Figura 12 9). La patología de los cuerpos de Lenry también se encuentra a menudo en áreas neocorticales, sin embargo, la gravedad de

Demencia en la enfermedad de Parkinson



Parkinson la bale kitologia de come mindad de Parkinson la bale kitologia de accio mindad de Pilkiniam Efrica finicia propirio de indica minoral que le producir efricatoriado y el broccampo. La patologia de los cilentos de tesy camo en se encuentra à don li le accio mon li le la recensión de la finicia de la comercia de la parcisad de la finicia como agravesas de la finicia con la gravesas de la parcillogia de ci-procedura que como de amitorde y tau) en las regiones limbross.

la patologia relacionada con la cu sanucleina fara como del midoide y la taul en aix regiones limbicas se correlacionacoo la gravedad de la demencia en la DEP Existe un grandebate sobre sa la demencia con cuerpos de Lewy y la DEP son en rengdad ja misusa enfermedad con una expresión. clímon y ana progresión ligeramente diferentes, o si son dos enfermentades distintas (Figura 12-10). Ciertamente, la DEP y la demencia con cuerpos de Lewy comporten muchas caracteríaticas ásiopatológicas y clínicas, y el diagaóstico diferencial entre DEP y demencia con cuerpos de Lewy se basa principalmente en el momento en que aparecensintomas motores arente a la aparición de la demencia. Es dectr in los sintomas motores preceden a la demencia en I año o mas, el diagnostico es de DEP; sin embargo. si la dentencia ocurre al munto tiempo o precede a la aparición del parkinsonismo, el diagnóstico es demencia. con cuerpos de Lewy. Muchos argumentan que esta "reglade l'ado" es arbatraria y ofrece poca orientación en cuanto er beiden jefeife.

Aunque la EA y la EP se han considerado históricamente como dos entidades distintas, cuda vez se recunoce mas el solapamiento entre ambos trastornos. Hasta el 20% de los pacientes con EA acaban mostrando sistomas extraparamidales y porkirosunianos, y los cuerpos de Lewy se observan en aproximadamente el 30% de los pacientes con EA. Asumismo, en torno al 50% de los pacientes con EP desarrollas demencia y a menudo presentan patología

Demenda con cuerpos de Lewy vs. demenda en la enfermedad de Parkinson



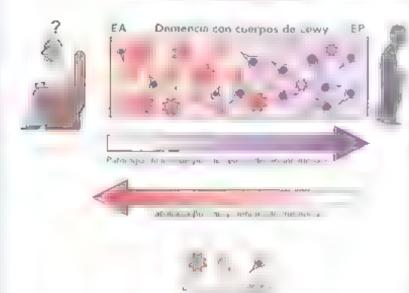
de tipo Alzhei ner. La demencia con cuerpos de Lewy. comparte muchas campteristicas neuropsiquiatricas. con la EA, asi como muchas caracteristicas motoras. auque a menudo menos grave) con la Eli Debido a estesolupormento en la putologia y presentación clínica, aguanos proponen altura que la EA y la EP pueden situarse en los extremos opnestos de un espectro, y que la demencia con cuerpos de Lewy se sitúa en algún lugar entre la EA y lu-EP (Figura 12-11) Se ha propoesto que la presentación ellutea neuropaquiàtrica y fisica de un individuo puede ser el resultado de la combinación de proteínas patniógicas presentes en el cerebro ass como de las regiones ocrebrato. concretas más afectadas (es decir mas o menos patología. de EA y más o menos patología de EP combinada conana abundancia cortical arreas subcortical de patología. determina en que lugar del espectro se encuentran)

Comencia frontotemperal

La demenda fautotemporal (DFT) es tart comón comoas demonstration in appropriate and appropriate as in an municial del 3 al 26% en personas prayores de 65 años y una egaciniedia de micu de 50-65 anos la 45 liagua-12-12) se divide en cuatro subtipos, una vanante conductual (byDFT) (Tabla 12-5), y tres variantes de ofosia promaria progresiva (Figure 12-12). La variante conductual, byDFT. el más cumún de los subtipos de DFT, suele eresentaisse con cambios graduales y progresivos de la personalidad. (como la destubitación, apatia y perdida de simualía y empatia), hiperoralidad, comportamientos insistentes o compulaivos y, finalmente, déficits cognitivos con una limitación general de jas capacidades visiniespaciales ans paciences, in trastorio ivil a nerado to son conscientes de sus comportamientos tendecuados, y alcontrario que los pacientes con EA, no tienen una rápidapérdida de menauta y pueden hacer bastante bien las tureas. de memoria si se les proporcionan pistas. Pat augulantenie el byDFT se caracteriza por la atrofia de la corteza frontal y temporal anterior, en particular el cortex prefrontal, insula, estriado y talamo, y el hemisferio no dominante. resulta tipicomente más afectado. El diagnéstico de la DFT puede ser algo complejo, ya que la presentación clínica y la patología a menudo se solapan con los de otras demencias, y muchos pacientes presentan rasgos parkinsonianos. La DFT puede diferenciarse a menudo de la EA por la ausencia de biomarcadores de la EA

La degeneración lobatar frontotemporal (OLFT) es un término general que describe un grupo de trastoritos diferentes con diferentes presentaciones camicas, genética y fisiopatología. Ya hemos mencionado que la agregación de tau fosforilada en oviltos neurofibrilares es una característica distintiva de la EA (Figura 12-2). Las mitaciones en el gen que codifica la proteína tau (proteína tau asociada a tos microtúbulos; MAPT) no se asocia con la EA, tino con varias formas de DLPT que pueden presentar agregación y progresión de la patotogía tau (Figura 12-13).

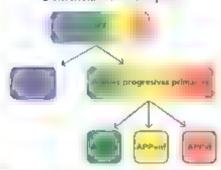
Hipotesis del espectro de la enfermedad de Parkinson-Atzhelmer



Paus • 12 • 1 Hipótens del espectro de la enfermedad de Parlamen Alcheitere Edistén solapartheatre chietes y paulògicos entre la enfermedad de Parlamor (EP) y la enfermedad de Alchemor (EP). Hasía

mostrando	Minformation	ectroplian	relate
patrale con-	nns of	especiality	F 1
	300	319.5	1/3~
0-1	٠,	3	-
a 4 5/21	at Spelific at	5 di 6	
paners to	- E8 m	· _{1,11}	20201-03
THEFT IS	161-11-24	atedy at	9.9.
		- 4	
V V		- 4	
9 90 95	Har -	a A	
mp mi	4 1 6	11/41 17	0.7
someon		r ·	
nh-	5	Ig 191	р.
inn	rit.	11 11	
algeross	Alphael Jr.	6 604	U EP
personal and	D 1	1010	
pr fr	y Juz	1 Piplar	- 1
ar emile	11091y V	QU.	
aloun vea	ensie ia Pa	Grant ERF	10 7
b ob-m	не ы	0.00000	
AP 11	tro es	-11-0	arte
de la ami	de la fine	4-10-30-	0.00
path oten	125H1700	ace a	eter as
mic de a	· ogranes	erobrate	5 0105
a little collection			

Demencia frontotemporal



Proposed (DET) so divide en code, subtingas, la sariante un estad follos en contra subtingas, la sariante un el cult follos en que als las antisse en propose la sariante un la la progrecia y variante semantica. A Pere la la la significación de primaria primaria y sariante en altro de Pere de sautirpo mais unan El culpin atencia la fil 1 pande se labor de l'en, ya que la labora de la lacida de la fil 1 pande se labor de l'en, ya que la labora de la lacida de lacida de la lacida de lacida de la lacida de la lacida de l

D. mencia mixta

Como se puede ver en nuesteu exponición hasta aqui muchos andividuos presentan las características — in au de neucoimagen y características patorogicas de mas de una demencia (es decir, "demencia maxia"), lo que hace que la distinción entre las distintas causas de demencia sea muy difícil en la práctica clínica (Figura.

Dement a frontstempolisi, variante conducti iai

A STATE OF THE PARTY OF THE PAR

Cambios progresivos do la personalidad

- desinhibición
- apatia
- pérdida de simpaba/empatia

Hipergranded

Conductas insistentes/compulsivas

Déficits cognitivos

La memoria dirigida y las capacidades, visuoespaciales no se ven afectadas

Atrolia en

- còrtex prefrontal
- insula
- cingulado antenor
- estrado
- tálamo

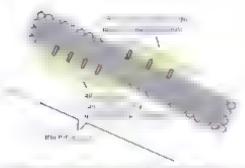
Hemisferio no dominante más atectado.

12-14). Los analises postmortem de necho, revetan que la mayoria de los pacientes con demencia presentan una patología mixta, que comprende varias combinaciones de agregados protescos anormales y cambios vasculares (Figura 12-14).

Por si cada demencia un turra lo soficientemente complicada, las combinaciones de demencia en un soto individuo complican el ciagnóstico y a la iarga. complica - el tratao iento. Por ejemplo, en un estudio de adultos que vive - en la concambad, el 16% de lus paracites con demoncia focasa diagnosticadas con tiúltiples parologias subyacentes (EA en combinación con

Proteina tau asociada a microtúbulos (MAPT)





Proteina tao anodrada a microsubulos das initias centres que por libra a apre de decisio tan apre de deserva de la compansa de la compansa de degeneración obtalas for cetempo a dumalmente esta motar one cambian a monorese de las enforces de la politica que de la compansa del la compansa de la compansa del la compansa de la compansa de

LRD, tenones cerebrovasculares o umbas). Tras ajustar econo se consultro que los monviduos con o altiples diagnosticos como actinos car. Tres veces mas probabilidades de desacrona i demenda que aqueilos con mas sola patologia subyacente. En nivo estudio, entre el 59 y el 68% de los pacientes con escropatología de AA fambiero presentaban una patologia de cuerpos de Lewy o una lesión cerebra ivascular. El diagnóstico diferencial de las distintar comencias en vida será más inportante cuando se disponga de tratamientos específicos para formas específicas de demencia. Sin embargo la mayoria de los pacientes tendrá más de una causa de demencia y en última instancia, podrán requerir más de un tipo de Galamiento.

BUSQUEDA DE TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD CENTRADAS EN BA EN ALZHEIMER

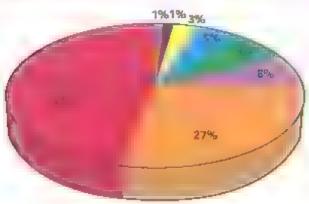
La hipotesis de la cascada amiloldy

Según esta hipótesis, la enfermedad de Alzheimer (EA) está causada por la acumulación de BA tóxico, que se forma en placas, hipertosforilación de tau, formación de ou los occidentes activos esta de la formación de ou los occidentes activos esta de la formación de memoria y demencia (Figura 12-15). Esta noción es en cierto modo análoga a la forma en que se produce la deposición anormal de colesterol en los vasos sanguíneos que causa la ateoscieronis. Como combario a la hipótesis de la

Demencia mixta



Figure 12:14. Demencia mixto. Les demancies con un solo tipo de pataloque son probablemente la excepción y no la regla to l'analisis natologique postmortem revelan que la mayor a de los paceintes con dia ser la tipo de la rier a que nomp lende ristinses contro a acuminade proteinas anotorales y l'ambios vasculates.



enscada amiliude, et se pudiera blioquear la cascadu y ne apidiera que BA formara, agregara y e taba placas y godlos, la BA podria prevenine detenerse

teluso révéritrise

El flA se forma conndo una protenta precursora. entoteina precursora de amiloide o PPA) es cortada. por enzimas en peptidos más pequeños (Figuras 2 16 y 12 17). Hay dos vists de escisión envimática por las que la PPA puede ser procesada, la via noamilordogénica y la amiloscogénica. En la via no anyondogénica , el PPA es cortado por la enzuma o segretasa directamente en la porcion de PPA donde se astenta BA, así el procesamiento del PFA por la ex secretara orapide la producción de BA, Ba la via amiliodogénica, el PPA es cortado primero. por la fi-secretasa y juego por lo y-secretasa (Figura 12-16). La gamma-secretasa corta el PPA en varios. peptidos (3A, cuya longitud oscua entre 38 y 43 aminoácidos (Figura 12-17). La isolorius (SA-10es la forma más común; sin embasgo, la isoforma (VA42 es más propensa a agregación en oligen ser as

inside, qua tot vique a toxic, ade los tepaidos (βA. La isoforma βA43 es relativamente rara, pero se cree que és aun más propensa a la agregación que la βA42. Las enzimas de procesamiento de pea e β y y ses retasa han sido obse reos de nuevos tratamientos potenciales para la EA con la esperanza de que, al impedir el procesamiento de la PPA en péptidos am ioidógenos se pudiera prevenir la EA (Tabla 12-6). Lamentablemente, hasta la fecha estos enfoques terapéuticos han sido aneficaces. (inseguros, o ambos

usin - ? « Posjbles tratamientos mudificadures de la enformedad para Alcheimer

mae dirigidas a la patelogia p

Anticuerpos annamioides inmunicación activa contra el (M. inhibidores de la (Esecretasa Inhibidores de la y secretasa Promotores de la olsociativa Inhibidores de la agregación de (JA.)

Actione post gotto ta r imunicación activa contra tau Intibildores de la agregación de tau Esta micado es de los microtabalos itadores de la fosfor fación de tala

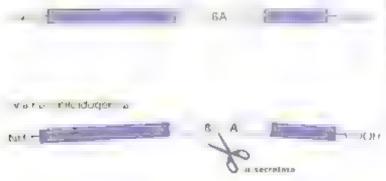
Las motaciones en varios genes asociados a la EA conducen a un inayor procesamiento de PPA a traves de la via amilondogenica, apoyando la impótesis de la caucada amilonde. Otro factor genético relacionado con el procesamiento de βA que está relacionado con la EA es el gen (APOE) de una proteina llamada apolipoproteina E (ApoE), que transporta el colesterol que necesitan las neuconas para el desarrollo de las sinapais, la formación de dendritas, la potenciación a largo plazo y la orientación axanal. También se cree que la proteina ApoF tiene una intrancado relación con el metabolismo, la agregación y el depósito de βA en el cerebro. Existen varias formas del gen APOE (Figura 12-18). La herencia de incluso una copia del gen APOE4 da logar a un animento del triple de ricago de desarrollar EA, la fierencia.

Importancia de la detección temprana



* - Emportancia de la detection tempiang. Se nice tipe a entirena las julias hearn. esta our orfu pe, un aumontode la producción y la reducción de degladar on de pal que are maritie to planat Conde in these fosionial or deline y n formación de la los rieuro ibiliares DNF haldistun intronactivaly en ultima isonin a eu di ia de letitas. the growing a marketine in the pérdica de memona y déficits cour yes as niesyphologien en ja financio iros tom o payretada eta ment ay the in all two puede se doma, año tarde, ya que ia neurotiageneración ya un habrapromounder State parties a not sentire mail to writes in vest is succession te acontecimientos tónicos podi a evitable

Proteina precursora amiloide



	. 11	η	dutande
	a star to	di i	·lı
			11 10
17 11		. 11	511
0.10		11 11	FI 11
P d	P	. 4.	11
1 11 10		ashi	.,

directamente en la porcón de APP donde la excuentra el IIA, el procesomonto de APP per la reservatava impede la producción de (IA. En la via aminidagitata, la APP es premero contada por la comunidad en el borde amino (NN, I de (A. y. a. conuntración, por la y recentra-

via amii bidogenika





Isoformas de beta amiloide



A hoformas de 1A la gamma versestada costa el APP en varios pero ello. A que vario de 38 a 41 antinoa idito de continuir la indicemba 240 es la forma tran circitura se embaligo la cofo lita 242 es mas proposa à a presida de profesio a la sofurnia 144 e la forma de proposa e la agregación que la soforma 8442.

BA40

· But Revenue trial applicable

Mer os propensa a ra agrégación.

BA42

· typhrana annous present

Mas propensa a la agregación

BA43

+ feoforma viva

Mas propensa a la agregación

de dos cupias de APOE4 manaplica por duz el riesgo de autocer EA. Por el cuntrario, el gen APOE2 parece ofrecer cierta protección cuntra la EA microtias que el gen APOE3 (la tompa más común del gen APOE) confleva ar armes

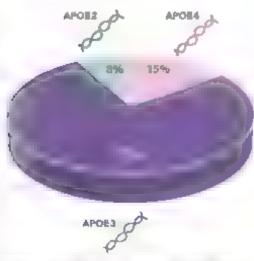
e APOF 2 y APOF 4. Aproximadamente el 15% de los endividuos de la publación general son portadoces del aleio APOE 4 (Figura 12-18). Sin embargo, entre los tentoriduos con BA, el 44% es portador del aleio APOF 4.

Es ado actual de

¿» hipótesis de la cascada arrabado ha domanado el persoquento sobre la patogénesis de la EA durante más de 30 años, y ha conducido a la busqueda de tratamientos

ndos a los constituciones de sales en la espera los de que esto prevenga, detenga o incluso revierta la EA. Aunque se han desarrollado númerosos farmacos que se aurgen con éxito a objetivos relacionados con el BA ningimo ha demostrado (todavía) tenér un beneficio terapéutico en EA (Tabla 12-6). Dados los númerosos fracasos de los

Apolipoproteína E



6 Apolipaprolaina E De los factores generatos is thinger at integral for discussion as an enforce and us mei (EA le gen de la apulipoproteina E. Apol: parecoa mayor in luencia La ApoE es una proteina que berihar pona e l'esteroi necesarin para e desarrollo de snapso. sampre de le gibbles, a postult, ac on a large place y consequences inst Anoi tand on indire sier acai at. In- coismo, la agregación y el depovito de IVA en el rerebro Li neia de tan info una copia dei aleio APOE 4 multiplica al jungo de dissace da EA, a de em la fe dos opias. de APOE4 multiplica per ches al riesgo de deserrollar EA. Aproximadamente, el 15% de los individuos de la publición general son portadores del atelo APOE4, sin embargo, entre los incluiduos con EA, el 44% os portedor del sielo APOEII. Por el contrario, el aleio APOEZ parece ofrecer protección contra la EA, mientras que el alelo APOE3 (la forma más comun del gen-APOE) confleve un riesgo entre APOE2 y APOE4.

Initiamientos que se dirigen al DA en la EA, no todos los expertos entin ya convencidos de que la hipótesia de la cascada amiliade sea correcta. Una teoria alternativa es que la formación de flA es un episenómeno en la EA que se produce simultaneariente con la neurodegeneración y, por tanto, es sólo mao "lópida" que sirve como manador de la muerte neurodal, pero no es la causa de la neurodegeneración. A igual que la eliminación de las hipotas no impedirá que la gente nimera, eliminar el flA no evitara necesariamente que las neuronas degeneren en la EA.

Por otra porte, los defensores de la hipótesis de la cuscada ar nitorde afirman que los ensayos climiens previos ant. BA han fracasado no porque la hipótesis. sea erronea, sino porque los sujetos inser tos en esos ensayos han progressão demastudo en térm nos de daño. ureversible en el cerebro (Figura 12-15). Los aismerasos ensayos negativos de tecapias dirigidas a BA han incluido. a precientes con EA o DCL climeamente diagnosticables y los partidorios de la coscada amilio de teorizan que una vez que la cascada unadosde se pone en marcha, los efectos perjudiciales (incluyendo el estrés oxidativo, la inflamación, la formación de ovillos neurofibrilares y la disfunción sinaplica, pueden convertirse en un cicio de destrucción que se autoperpetúa y donde una mayor. acumulación de f1A resulta arrelevante (Figura 12-15). En consecuencia, estos defensores creen que las terapias ant. BA deben inicuese al primer signo posible de acumulación de BA, antes de que la cascada aimilorde se ponga en marcha de forma urreversible y, en consecuencia antes de que los signos clímicos de la EA o incluso del DCL sean evidentes. Así pues, para que el trataimiento futuro tenga éxito, es necesario poder diagnosticas la EA en la fase asintomática. Para ello, uma gran cantidad de investigaciones se han centrado en el diagnóstico de la EA no adlo emicho antes de la anuerte, sino también mucho antes de que se produzca la neurodegeneración. Así, la EA se conceptualiza aboro en tres etapas, presintomática. DCL y etapas de demencia (Figura 12-19).

DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ANTES DE QUE SEA DEMASIADO TARDE

Primera etapa presintomatica

La primera etapa presintomanoa de la EA (Figura 12-19) también se denomina ambioidosis asintomática. El proceso neurodegenerativo de la EA parece comenzar de forma silenciosa a medida que el BA se acamula en el cerebro. El BA es detectable en la fase presentomática de la EA utilizando escáneres PET y trazadores de neuroimagen radiactivos que enarcan las placas de BA , Figura 12-20). Rava vez se detecta en las cerebros de los individuos menores de 50 años y aunque la mayoria de los ancianos sanos

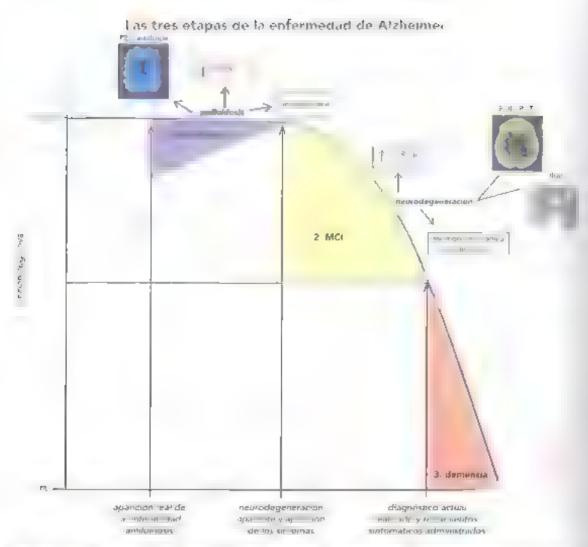


Fig. 2.19 Las tres etapas de la enformeríad de Archermer valetara 1 de la enformación de Archermer (EA se denomina amboridoria per a positiva en el promoto a visita en el promoto a visita en el promoto a per a completar de la completar de promoto de 100 y militar en el promoto de 100 y militar en el promoto de 100 y militar en entre en entre de per el promoto de 100 y militar en el promoto de 100 y militar el promoto de 100 y militar en el promoto de 100 y militar el promoto de 100 y mili

y cognitivamente normales no muestran evadencia de deposa, on de 3A «E gora 2 30A » a rededor de una cuaria parte de los controles de edad avanzada cognitivamente normales son fiA positivos (Figura 12-20B y Figura 12-21), por lo que se considera que tienen una fiA presintomática. El hecho de ver fiA en un escaner PET puede sign ficar que la mecha ya está encendida para el desarrollo de la EA aunque todavia.

no haya sintomas. Los niveles de βA en el liquido cefalorraquideo (IJCR) también son bayos en esta fase de la enter negas per que el 1A se esta depositamio el el cerebro en jugar de sajor del cerebro (el gara 12).

DCI, en la regunda etapa

La segunda etapa de la EA se denomina "EA predemeracial" o "DCL debedo a la EA", o incluso "EA



	151-11	F11	- 11	0.4
11	4		- II	
150	- d	11.1		1.
				p.
4.	data			- Ir
de	11.7	11		L*
6 B B	int -	[5]	p p	P.
1 (1.174)	400	11 11	10 1	March
16 10	at pre	. L*191-1}-	THE REAL PROPERTY.	400 0
	lı ·	-	p pp	- 0
or pales			- 151	11 1
et qui i	Por de	A 10 0	o 101 li pi	P MIC
3) ippera	-n dgr :	i trub	re graph	Fau
A 5 10	r 4 ·	0 0	0.5	
FA L St.	-1	11 .5	11915	11 1
de Estina	active 6 is	10	- dign	19
- mangalis	11	11 II	attractor F	without a
· statiles	11 1/6	1 1	* In	Int H
- 4	0.000	da' il		
y 1995a	que de la Par	- uandr	demen u	SIMPLE
e data		.,.	All:	q.
er te Hadar	· 24 r	- 11 -		



rendromica" Estas pacientes han progresado desoc 1 1 2 fase 2 de la EA, manifestando tanta los sillomas. chagos de DCL y los signos de neurodegeneración. La neurodegeneración se demoestra por la presencia de niveles elevados de proteina tau en el LCR, por la atrofia en la RMN o por la presencia de neurofilamentos ligeros (NfL) en el LCR o posibiemente en el plasma. Tau es una proteina de unión asociada a los microtábulos y, en su forma no patológica se une a los microtóbulos y los estabiliza en las proyecciones azunales (Figure 12-22A). Las vesiculas sinápticas que transportan neprotransmisores se transportan normalmente a lo targo de estas microtúbulos hasta la sinapus (Figura 12-22A). Cuando se hiperfosforila. tau ya no es capaz de unune a los microtúbulos, por lo que los microtubulos se desestabilizan y se produce una disfunción sinaptica (Figura 12 328). La fauhiperfosfortiada también forma filamentos belicotosles pareados que se agregan en ovillos neucofibrilarea (NFT). una de las características distindvas de la EA (Figura-.2 22C). A medida que progresa la neurodegeneración. y lo pérdida peuronal los niveles de tau aumentan en el LCR. Las neuroenágenes tumbién pueden montrar neurodegeneración en la IRM (Figura 12-5) o en la FDG PET (Figura 12-4). La PET FDG hipometabolica en sujetos con DCL predice una progresión hacia ia demencia de hasta el 80-90% en 1-1,5 años.

La EA en estadio 2 pasa a ser sintomática con DCL, pero no todos pacientes con DCL tienen ameloidosis medible (Figura 12: 20C, D y E). Por lo tonto, se presume que todos los pacientes con DCL que no están es una trayectoria hacia la EA. De hecho, appoximadomente la unitad de los pacientes con DCL, no enuestran evidencias de depósito de BA (Figura 12-20C), y presumiblemente tienen una causa de sus sinformas cogni ivos leves que do sea la EA, incluvendo depressión u otro inastorno causan e de demencia (Tabla 12-2). La otra mitad de ais pacientes con DCI si que intrestran un depósito de BA moderado (Figura 12-20D) o grave (Figura 12-20E) y casa el 100% de los pacientes con EA. Il matmente probable (estadio 3 de EA con demencia).

muestran una fuerte deposición de βA (Figura 12 20F), Aproximadamente la natad de los pacientes con DCi posit vo para βA evolucionan hacia la dentencia en un uño, y el 80% puede evolucionar a densencia en un piszo de 3 años. Sin embargo, es realmente la neurodegeneración y no la amiliadoras lo que se cree que lleva la EA en fase 1 a la fase 2 con sintorias de DCL, así como que fa EA en fase 2 se convierta en demencia en fase 3.

Demencia en la tercera atapa

La etapa final de la EA es la demencia (Figura 12-19)
Para diagnosticor una EA probable por criterios clínicos, el paciente debe cumplar primero los criterios diagnosticos de la demencia por todas las causas (véase la Tabia 12-1). Además, el paciente debe tener una demencia de abicto insultoso con un claro empegramiento de la cognición a lo lasgo del tiempo, y una presentación aomésica (problemas de aprendizase y necuerdo) o una presentación no aminésica (disfunción de lenguaje, visuoespacial o ejecutivo). Una probable EA con evinen na des proceso os ona otog co del Authennor ancluye proceda de biomarcadorea claramente positivo, ya sea de depósito/amiliotosis de βA cerebra, de βA/ amiliotosis (Figura 12-20), o de degeneración neuronal degeneración neuronal (Figuras 12-4 y 12-5).

¿Significa la presencia de βA que la enfermedad de Alzheimer es inevitable?

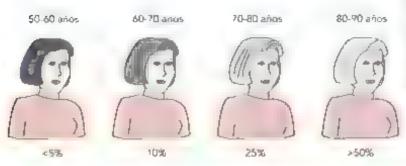
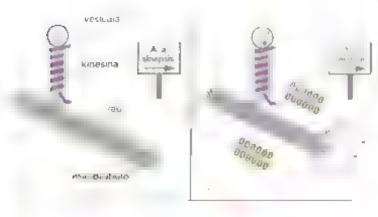


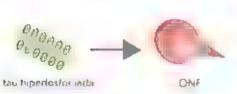
Figure 13-21 fiA y riesgo de enformedad de Alcheime. No todos los sudir dos sudires un elegitable en el cérebro de ren la enferillecia de Alcheime. Aunque la prisancia de fiA so las avas arpola la pero l'endamento ognitivo appointencamente el ²⁶ de de los individuos con acumulación de fiA en el cerebro se compodan dentro de fos timines diprinables un las promas de loque an lina la rollesis or que estos individuos pueden estar en la lise precipio a prodremir a de la dementia y que moy ublumente dusarrollación de moyona la vigente desarrollación.

Porcentaje de individuos con BA en el cerebro

Patologia de la enfermedad de Alzheimer: ovillos



para 12 22 Patologia de la defermedad. ele Alchekinge, mrillion. You as grea proteina de Intén asecuida a los microtubulos th - 0.10° H B 011 41 · Hile th. I · v other 1001-30 ng Parje NE 11. dia a 1110-006 the third upic distributa ambien prenadi a in sipsi ha parale e cales from the section of the on ovillos neumidallares (CMN) y



VISIÓN GENERAL DE LOS TRATAMIENTOS SINTOMATICOS DE LA DEMENCIA

Los primeros tratamientos aprobados para la EA se Jirigen a los sintomas del deterioro cognitivo y de la memoria, pero no detienen la implacable marcha de la nettrodegeneración. Son tratamientos sintemáticos, perono modifican la enfermedad. A medida que se desyanecea ras esperanzas de desarrollar a corto plazo tratamientos que no san prevenir detener a revertir a l'A el desarrollo de ruevos de fármacos ha vuelto a centrarse en el traumiento de los sintomas de la demencia para mejorar el sufrimiento. de los pacientes y reducar la carga de sus cuidadores, a medida que las cáras de personas con demenças se dispara. Estos tratamientos se dirigen a los neurotransmisores de diferentes circuitos cerebrales que hipotéticamente regulanlus diferentes sintomas de la demencia (Figura 12-23). Este enfoque de tratamiento se basa en la noción de que los diferentes statoreas de la demencia surgen de diferentes a tos attatónicos con neurodegeneración, six importar in causa de esa nestrodegeneración (Figura 12-23). Este es el mismo ennocepto desarrollado a lo targo de este libro

por el que los atatomas conductuales en las trastornos psiqualmons estan topograficamente toda, gados en ctrcuitos cerebrales que hipotéticamente funcionan mul, ya seo en psicosis, depresión, manja, aosiedad, trasfornos del sueño, el dolor, TDAH o la demencia. Además, este promode is a dicorporation positional despetical mansantunta puede aparecer en mor las rastor los diferentes si el mumo circuito está funcionando mal. Ast, por ejemplo los tántomas pricóficos pueden aparecer tanto en la demencia como en la esquizofrenia, hipotéticamente porque el mismo circuito funciona mal en ambos casos. En concreto, los sintomas psicóticos parecen estarrelacionados con alguna patología en el neocórtex, y como todos los sintemas de la demencia (por ejemplo, alucinociones visuales y nuditivas, delicios, alteraciones de la memorta y cognición, agitación, Figura 12-23). cada uno de ellos posiblemente refleje un daño en áreas.

Las estrategias de tratamiento para los aintomas de la demencia también surgen de esta noción de que cada síntoma está impotéticamente regulado por una red o circuito de neuronas. Cada red conecta neuronas de glutamato, GABA (ácido y-aminobutérico), serotomina y dopamina en nodos (sinapsis) entre estas diferentes

corticales únicas.

Circultos de sintomas tratables en la demencia

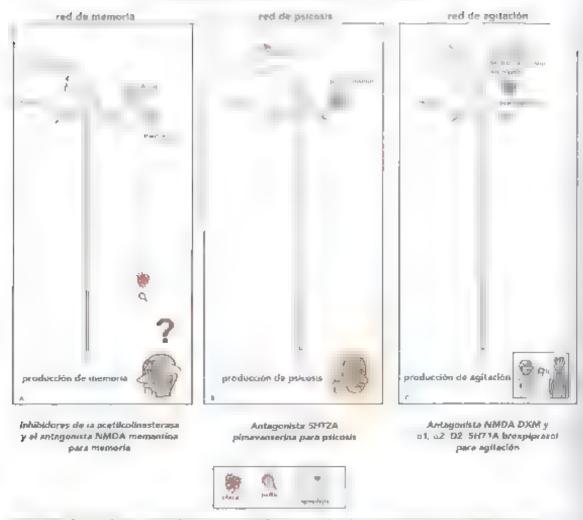


Fig. 4.7.3 Circules de sedentes tratables en la demencia. El tratamiento de la demencia es actigalmente sintomatino mas que trom modol de la el universe. En justición ma compara franchismo en la municipar de proceso de la compara de la comp

nei ronas que pueder influtir no sobren la hentoria directa mente mervana sono en roda an edila Lives de efectos posteriores desde el nodo. Los modos son ros sonos de patencia, acción i viape i tea a lo ragiose a cins cinsiamente activan sobre los neurotransmismos que normalmente activan en ese nodo. Así, la decidición a viaper normalmente activan en ese nodo. Así, la decidición a viaper normalmente activan en ese nodo. Así, la decidición a viaper normalmente activan en ese nodo.

et glutamato pueden dirigitiscia il hierenies nodos para n'ejorar la cognición en la red de menun a reigina. 2 23A). Del misitia modo, abora saberdos que la psicosis puede ser diana terapeticia en el modo de la serió il na y en el modo le la dopa nina de la reu de la sicosis, ta que ambos son motoar ente coneclados en la misma ce) neuronal (vease la discusión en el Capitulo 4 y la agua 12 23H). Por último, los neurotamaconsores (miradrenauna, serotomoa, dopamica y glotamato) pueden dirigirse a la red de ag toción para mejorar el automa de agitación en la demencia (Figura 12 23C). Es a estrategia explica por qué el tratamición de los sintomas conductuaies de la demencia, en particular la psicosta y la agitación, ha experimentado notables progressa recientemente, con varios fármacos quevos en el horizonte.

LA ACETILCOLINA COMO OBJETIVO DEL TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA MEMORIA Y LA COGNICIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

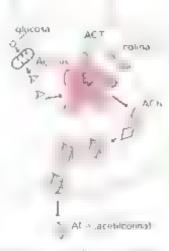
Se cree que la degeneración de las neuronas colinérgicas subyace en parte en algunos de los primeros santomas de la memoria a suedida que el OCI, progresa bacia la demencia en la EA. Antes de malizar cómo abordar esta hipotética deficiencia en la neurotransanistón de a etilicidina puede ofrecer una mejora sintomática de la memoria y la cognición por parte de varios fármacos aprobados para la EA, es importante entender la neurotransanistón de acetificolina, los receptores y los curcintos cerebrales.

Azanica na sintusis, matabolismo, receptores y vias La acetificalina se forma en las neuronas colinérgicas a partir de dos precursores: colara y acetilcoenzima A (AcCoA) (Figura 12-24). La colina procede de la dieta y de los recursos intraneuronales, la AcCoA serorma a partir de la glucosa en la mitocondeia de la reprotta. Estos dos sustratos interaccionais con la enzana acetik olintransferasa (ACT) para dar lugar al neurotransmisor acetálcoltita (ACh). La acción de la ACh es finalizada por una de estas dos enzamas acetikolinesterasa (AChE) y hutirikolinesterasa (BuChE). a veces Jjamada "paeudocolinesterast" o "colinesterast no especifica" (Pigura 12-25). Ambas enzimas transforman ia ACh en colina, que a continuación es devuelta a la presanapais de la neurona colinèrgica para resintel zar-ACh (Figura 12-25). Aunque ambas enzimas (AChE y BuChE) pueden metabolizar ACh, hay ciertas diferencias como la codificación en diferentes genes, la distintadistribución tísular y los patrones de austrato. Puede naber sambién diferencias clímicas a la hora de lograr la Phibición de estas dos enximas. En el cerebro hay altos

veies de At hit especialmente en meuronas que reciber input ACh (Figura 12-25). La BuChe està presente en el cerebro también, especialmente en las células gitales (Figura 12-25). Conto se expundrá después, algunos nhibidores de la colmesterasa inhiben especificamente a la AChè intentras of us soluben ambat enz mas. Se cree que la enzima clave para mactivar a si ACh en sia amprisa culinèrgicas es la AChe (engura 12-25), aumque la BioChE puede adoptar un paper mas importante si la ACh se difunde hasta et entorno de la glia. La AChE esta presente tambren en el intestano, mascula esquelètico, globatos rujos, limfocitos y plaquetas. La fluChE se puede encontrar en el citestano, plantisa, musculo esquelètico, placenta e higado; con menor frecuencia, en algunas neuronas específicas y en placas (JA.

La ACh liberula por las neuronas del SMC es destruida demanado rapidamente, y practicamenta en autotalidad por la AChE, como para que pueda ser devuelta a la preamapsis de la neurona; sin embargo, la como a ese forma de la metrolización de la Ach es fácilmente transportada a terminal nervioso colinergico presináptico por un transportador parecido al de otros neurotraminamente, como ya se ha expuesto para las neuronas noradrenergicas, dopuramentes, y secolonimergicas. Una vez en el terminal nervioso presináptico, se puede reciclar cun la sintens de nueva

Producción de acetificalina



a. Producción de acetificalina, La acetificalina se forma ruando dos precursores, coma y acetificacións. A ACIGA interación on acetificación de acetificación de la caración de acetificación de acetificación



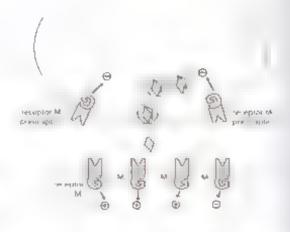
F. st amor de Her . . litter H ACH€ 101 that is not a polyte-1 it || || || Cut 517 15 17 191 SHEW IN THE gleaf-Aug ter 1 0 0 17 0F ara de que Purify afaired presinapsica suod aute e san pomidos the desired to the second of t Almain 1 1 e u dus po e him, Lador vena star de acetin ilimi

Receptores de muscamacos acetilcolinérgicos en las sinapsis colinergicas

Ach (ver Figure 17, 25). Trus la sintesis en la neurona presinàptica, la ACh es almacenada en el interior de las vestcelas sinàpticas mediante el transportador vesicular de ACh (TVACh), análogo al transportador vesicular paca otras monominas y otros neuroleansmisores.

Hay numerosos receptores para la ACh (Figuras 12-26 a 12-29) Los principates receptores colinérgicos. son los subtipos nicottrico y muscarinico. Clásicamente, 108 receptores muscarinicos eran los estimulados por el arcaroide fungico muncarina y los receptores nicotínicos por el a callade del labaco incotora - os receptores nicotinicos se caractérizan por ser lodos canales iónicos de tipo excitador, regulados por ligando, de inicio rápido y que pueden ser bloqueados por curare. Los receptores de tipo muscarinico, en cambio, están acoplados a la proteina G y poeden ser excitatorios o inhibidores; la mayoria son bioqueados por sa atropina, la escopoiamina y otros conocidos "anticolinergicos" expuestos a lo largo de este libro. Tanto los receptores mentimos como tos muscarinicos han sido subdivididos posteriormente en numerosos subtipos de receptores.

Los receptores quiscaránicos tienen cinco subtinos M., M., M., M., y M. (Figura 12-26). Los receptores M., M., y M., son estimulantes para la segunda mensajería posterior y también son posteriores en las sinapsis



Reseptores muscarmicos acetis ni-nargicos. Los incienteres muscarmicos acetimbre per el fal imputos a la profe na Gry pueden se electádores postanapticos y estimular postanapticos. — receptores M_a y M_a son autorimento nãos regundos mensuapticos y o impeden la Noemación de acetificoloria, los recoptores M_a ambien se cree que existen como recuperes inhibitorios, postanapticos.

colorergicas (Figuro 12-26). Los receptores M, y M, sun adultidores posteriores de la segunda mensaprila y son esmáplicos, sirven como anterreceptores, inhibiendo la liberación posterior de aceticolina una vez que se acumula en la stoapsis (Figura 12-26). Se cree que los receptores M, también son postsinàpticos en sigunas areas del cerebro (Figura 12-26).

Se cree que el receptor M, es clave para la función. de la memoria en el hipocampo y el neucòrtex, donde puede facilitar la liberación de dopamina, mientras que el receptor Mi, se cree que está implicado en iaregulación de las neuronas dopamanergicas del area tegmental ventral para anhibit la liberación de dopomina en la via mesolimbica y reducir la psicosas. En el apítulo 5, mencionamos brevemente que los estudios preclinicos y estudios postmortem en pacientes con esquizofrenta sugieren que las alteraciones colinérgicas centrales pueden ser clave para la fisiapatologia tanto de la cognición como de los sintomas positivos de la esquizofrenia, ya que el agonismo dei receptor M. educe la psicosta y el agontamo del receptor M, mejorala cognición. Xanomelina (véase el Capítulo 5 y la Figura 5-67), como agonista M/M,, disminuye la activación. de células doparminérgicas en el área (egmentaventral en estudios preclinicos y mejora (na sintomaspositivos de la psicosis en los primeros estudios sobre la esquizofrena. Este mismo fármaco a otros que actúen.

por mecanismos samilares podrían, en teoria, reducir los sintomas psicotecos y cognitivos en la EA. Los receptores muscarimons M y M, rambién pueden estas presentes en neuronas no colutérgicas que liberati otros.

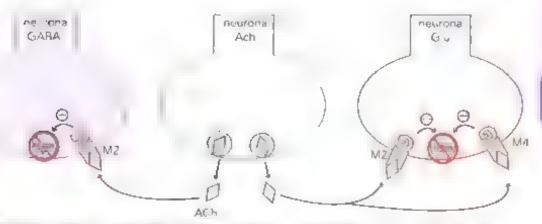
de su smapsis para ocupar estos heterorreceptores
pri Sur la la se pri de longue de la la min
neurotransmator alli presente (por ejempio, GABA o
glutamato) (véose la Figura 12-27)

of the same of Art of the same

Se han ha lado subtipos de receptures nicotinicas en el cerebro diferentes a los encontrados en otros le, mos, como el rousculoesquetêtico y el tejido ganglimas. Dos de los receptures colinèrgicos nicot aixos más importantes encuntrados en el SNC son el subtipo con todas las subunidades α_i y el subtipo con las subunidades α_i y β_i (Figura 12-28). El sobtipo $\alpha_i \beta_i$, es postanáptico y juego un papel importante en la liberación de dopamina en el núcleo accumbero. Se cree que es el objetivo principa, de la nacotina de los cigarrillos, contribuyendo de esta manera a las propiedades referzadoras y adictivas del tubaco. Las subtipos de receptores colina que en nicotinacios $\alpha_i \beta_i$ se exponen con mayor detalle en el Capítulo 13 subre abuan de drogas.

Les receptores col.nérgicos alfa-7-mentimeos pueden ser tanto prestnapticos como postsinapticos (Figuras 12-28 y 12-29). Cuando se encuentran

Los heterorreceptores muscarinicos presinápticos nicotínicos inhiben la liberación de GABA y glutamato

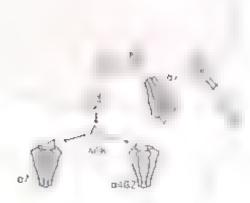


27 Meteromeceptores muscerinicos presinápticos. Los receptores M_y y M_y tembréo pueden estas presentes e manticomente en nevironas no los neighas como los nevironas GABA acido aminiotos introlas guarantes. Cara Coundo se inteticcione "ACha se difunde fuera de sa sinapsia y ocupa estos receptores puede bioques. La liberación del naurotransmisor atla

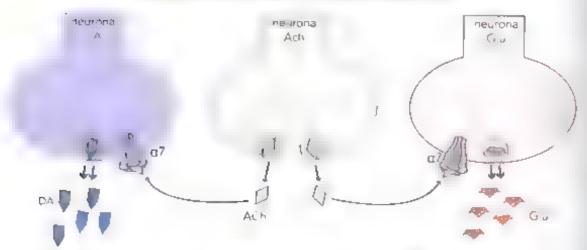
Receptores nicotinicos de acetilcolina en las sinapsis colinergicas

	Seriosal - n	The after	do .	(1117)
	lı .	In		
1111	11	- 11		- In
P	11			
4.11	pt at		L	P.H
n h	31	li*	tit	9.0
		.1. 11	:1 .	

province in the country and as a more an exert into a country of the country of t



Los heterorreceptores nicotinicos presinápticos facilitan la liberación de dopamina y glutamato



ing s. Hetavorecoptores nicolescos présimápticos la aretitadina. ACE que se difunde pera de la Inapse quedo inide e los receptores de mapticos el nicolenicos en ois neutrinos de dopamina. DA y glutamato fólico, durido estimula la dellación de escos resportansmisores.

Modulación alextérica de receptores nicetanica

nicciaz una "alumentación haura delante" del proceso de igreraçión de neurotransmistic de forma que la propia-ACh facilità su liberación ocupando los receptores presinapticos mentricos et, (Figura 12-28). Además, los receptores nicotinidos Ot, estão presentes en neuronas. que liberan otros neurotransmisores, como las neuronas dopamurérgicas y glasamatérgicas (Figura 12-29). Cuando la ACh se datunde más allá de la sinapsis colinèrgica para es upur estos heterorreceptores presinápticos, facilita la a year or strong arraigs of some some loss disalicancies. (cor ej. doparmini y glutarnato) (ver Figura 12-29 - de como se ha descrito para otros canales iónicos receptor significant de la casa del receptor GABAA (en el Capitulo 6 sobre los trastornos del humor, vearse las Ergaras 6-20 y 6-21, véane umbién el Capitulo 7. sobre medicamentos para la depresión, Figura 7-56) y elreceptor NACDA (N-metil -D-aspartato) (vease el Capítulo 4 sobre la psicosia y la Figura 4-30; y el Capitulo 10 sobre el sueño y la Figura 10-4), parece que los receptores. colinergicos micotínicos regulados por ligandos también estan regulados por moduladores alestéricos (Figura 2, 30). Los receptores muscaripicos pueden ser también moduladores alostéricos positivos (no se muestro). Han sido identificados a nivel cerebral moduladores. alostéricos positivos (MAP) para el receptor coltnérgico. recotinteo, de becho, el inhasidor de colinesterasa galantamina tiene un segundo mecanismo de acción

eo la postsinapsis, median amportantes hincrones organiscis en el cortex prefrontal. Carando de hinas eo la presmapsis de las neuronas colinérgicas, parecen

Las principales vias colinérgicas están flustradas en la Figurar (2-31 y 12-32). Los cuerpos celutares de algunas vias cui nérgicas parten del tronco cerebral y se proyectan a no has régiones cerebrales incluvendo en cortex pretrontai, novem ento bassa sa arrea, ripotaramo arregidata c nos amper o igura — 11— tiras y as contrenças sitencia sus cuerpos celulares en el prosencéfalo basal, se proyectan al notes; prefrontal, amigdala e hipocampo, y se cree que son especialmente importantes para la memoria (Figura 12-32). Hay atras fibras colinèrgicas salicionales en los ganglios basales, que no se flustran aqui.

terapéutico como MAP para receptores nicol nicos, como

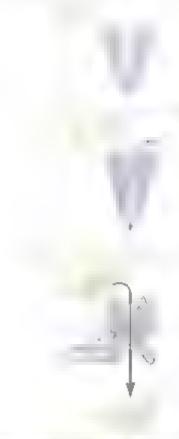
Tratamiento sintonsético de la memoria y la cognición

- la acetilcoilo esterasa

se describirá más adefante.

Esta hien establecido que la disfunción colinérgica acumpaña al deterioro cognitivo relacionado con la edad, hipotéticamente debido a la perdida temprana de neuronas colinérgicas del núcleo basal (compárese la Figura 12, 33A con la cognición normal y 12, 33B deterioro cognitivo ieve).

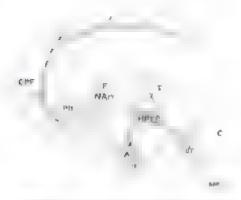
For state aparte mirana del deterioro de la mensoria, a pierde a liceva a l'impiett, ca, que e resolute mopieteinàpticos colinérgicos se manhenen (Figura 12-33B).



Redulación alesta les de receptores in ritancias les del les muce pue ter le legistados por inces, act les appreces. Els os receptores son la desalecta requiación por rigando que cantician qui flui lide calcida hacis el miterior de la regiona de permite a pare de la les au interior de la neurona l'uscra les interes cola un modulador al calcidad de positivo en présenta a una lice de la legista de la la color de la la color de la la color de la la color de la color

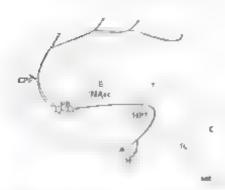
de modo que la estimulación de los receptores cul mérgicos postsinápticos mediante el aumento de los niveles de ACh con la inhibición de la acerticolmesterasa puede restaurar impotéticamente parte de la función perdida de las neuronas colinérgicos degeneradas (Figura 12, 33C) tratamiento colinérgico eficaz de la cognición en la EA temprana). Este modelo es análogo al tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa que restaura parte de la función perdida de las neuronas doparmanergicas degeneradas. Sin embalgo, al medida que la EA progresa desde el DCL y la demencia temprana a las etapas posteriores de la demencia, hay una pécdida progresiva de las neuronas neocorticales e

Proyecciones colinérgicas desde el tallo cerebral



Proyecutions calibringless deside which centeral cospose possible alless del as decretado possible al estado as decretado por los policidos de la estado a la estado de la estado del estado de la estad

Proyecciones colinérgicas desde el prosencéfalo basal



res Proyecciones colinárgicas desdo el prosencéfalo basar Chras neutrones colinárgicas se proyectan desde el prosencéfalo basal (PB) al córtes prefrontal (CPF), amigdata (A) el impocampo (HPT). Se creo que son importantes para la memoria

bipocampoles. En el proceso, las diamas receptoras de las terapias col·nérgicas también se también se pierden y el tratamiento simomético pro-counérgico con unhibidoces de la acetilcolimesterasa comienza a perder su eficacia (Figusa 12 33D- progresión de la EA y pérdida de la eficacia del tratamiento colinérgico).

No obstante, el eofoque más efectivo para el tratamiento a medio plazo de los sustomas cognitivos y de memoria en la EA es potenciar el funcionamiento colinergico deteniendo la destrucción de ACh. Esto puede logra se tácilmente mediante la mbibición de la enzima acetricolinesterara aligura 12.23A y Figura 12.25). La inhibición de la acetriculmesterara provinca la acumulación de ACh porque la acción de la ACh ya no puede ser tan eficientemente terminada. Se ha demontrado que la moyor disponibilidad de ACh influye en los sintimas cognitivos y de memoria de los pacientes con EA, a veces mejorando la memoria, pero más a memoda gradando a retener los niveles actuales de la función de la memoria y, por lo tanto rulentizar el detectoro de la memoria.

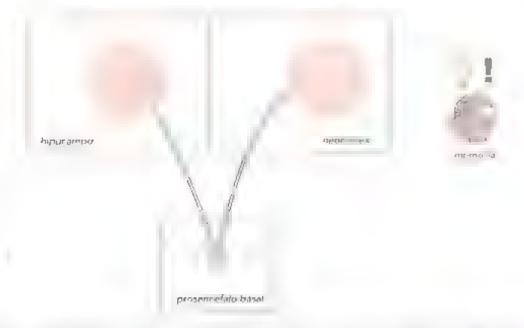
Donapardo

Es un inhibidor reversible, de acción prolongada, selectivo de la acetikou nesterasa (AChF) sin efecto inhibidor de la boticifcolinesterașa (BoChF) , Figura 12/34). El donopozilo inhibe la ACHE en las neuronas colinérgicas pre y postsurápticas y en otras áreas del SNC. aparte de estas neuronas colinérgicas, donde la enganaestá extendida "Figura 12-34A). Sus acciones en el SNC incrementan la disponibilidad de ACh en los lugares habitustimente inervados por neuronas counérgicas, peroque en el curso de la enfermedad aufren deficiencia de ACh por la nuverte de neuronas colinérgicas (Figure 12 338 y 12-33C). Donepezilo además inhibe la AChF en ia periferia, como en el tracto gastrointestina, donde puede ocasionar efectos adversos digestivos (Figura 12-34H) Donepezdo es fácil de dosificae, tiene efectos adversos gastrointestinales con frecuencia, pero estos auelen ser est la mayoria de 108 casos, transatorios.

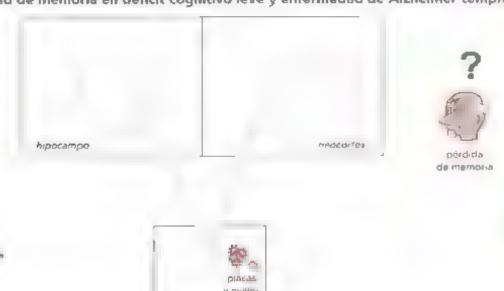
Rivestigmina

Es un inhibidor "pseudourreversible" (lo que significaque se vuelve reversible en unas horas) y de acción. intermedia; no tiene una acción selectiva sobre la AChE con respecto a la BuChE, pero quizá si sea más sciectivo para la AChE en el cortex e hipocumpo que sobre la AChP de otras freus (Figura 12-35A). La r and gor ha doeman in the la But by on contentor de la gala, lo que puede contribuir de alguna manera a incrementar los niveles de ACh en el SNC (Figura 12-35A). La inbibición de la BuChF en el interior de la glia podria ser incluso más amportante en los pacientes. con enfermedad de Alzheimer, ya que desarrollan gliosis tras la muerte neuronal y estas celulas gitales. contienen BuChk, de esta manera, la sobibición de esta enzanta tiene una acción favorable en el aumento de disponibilidad de ACh en los receptores colinérgicos mediante este segundo mecanismo. La rivastigitana parece tener un perfit de seguridad y eficacia comparable al dei donepezilo aunque puede tener más efectos adversos gastrointestinales cuando se administra de forma oral (Figura 12, 35B), en parte debido a su perfi. farmacocanético y quaet también debido a la inhibición. tanto de la AChE como de la BoChE a nivel periférico (Figure 12-35C). Sin embargo, con la neleva formulación

La red de memoria y las proyecciones col nergicas



Pérdida de proyecciones colinérgicas y preservación de dianas colinérgicas en la rad de memoria en déficit cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer temprana



« § A P. Dogeneración de las proyecciones colinérgir às del prosención basel impacto en la mismona. A cas proyecciones dimengir a sin prosención basel african order a disposar anticología a mismo a proyecciones el mismo a provinción de la mismo a proyecciones el mismo a provinción para a provinción provinción por de condo para a anticológica de provinción provinción de la mesona de memoria. En las primeras etapas, launque se prendo a mel vación dimengica, en diamas posismajúricas colinergicas permanecen.

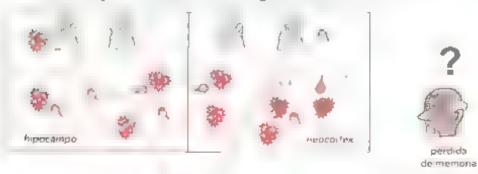
prosencelato pasa

El tratamiento colinera co refuerza la red de memoria en la fase temprana de la enfermedad de Aizhe mer





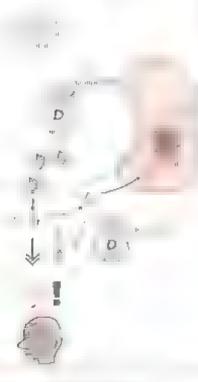
La progresión de la enfermedad de Alzheimer destruye la red de memoria y el tratamiento colinergico resulta ineficaz



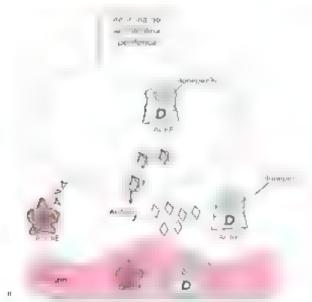


El sula 12. El Degetteración de las proyecciones colinérgical del prosenciólafo basel: Impacto del tratamiento colinérgical (C) En Es primeras En las primeras laser de la enformadad de Aurhenner aunque se pierue la mensión no sengira del prosence also pasas se municipante a cidadas postanas nuas dina giras. Por la lastica el postanas postanas nuas dina giras. Por la lastica el postanas postanas nuas de la bolicolinia el postanas que avente a postana de la post

Acciones de donepezilo SNC



Acciones de donepezilo, periferia



	f _{init} ,	V 10 12.	411 74h B	desire to	
ara" a		-11			
	- 1	li .		.P	
	ıt		ılı.		
· j.	N 11	then	1, 11 -	ara-	ı.F.
P 11	al li	- 111	H P	- 1	- P
ıl.	4	40 0	11		
į.		1 12 - 11	le li		-10
The falls	at will be		0.500 0	• µ	4.335
e du	10 30	:11		11.	14
fi a	p b	[List of	lip ii a	h - m	2 1815-19
1251 200	ne males				

Iransdérimos de rivastigmina se reducen en gran medida los efectos nilversos periféricos en comparación con la admonistración oras, probablemente por la optimización de la liberación del fármaco y la vedección de los picos de concentración.

Galantic stea

a galantamina es un interessade inhibidor de la colorategna que se escuentra en la camparabla blanca y en el narciso. Tiene un mecanismo de acción dual que combina la inhibición de la AChE (Pigura 12-36A) con la mudulación afosterica positiva (MAP) de receptores colinérgicos involuncos (Éigura 12 JoB). Peor camenne, la inhibitación de la ACHE (Eigura 22 SoA) es potenciada a el colon de la col

en los receptores monitaion (rigara 12.16). De esta manera, el incremento de acción de la ACh a nivel de 108 receptores colorézgicos se logra por inhíbición de la ACh E y la acción como MAP de la galantomena. Figura 12.368). Sin embargo, no se ha demostrado que este, en teoria ventajoso, segundo mecanismo de acción como MAP aucotímico se traduzca en ventajos climicas.

Acciones de rivastigmina: SNC

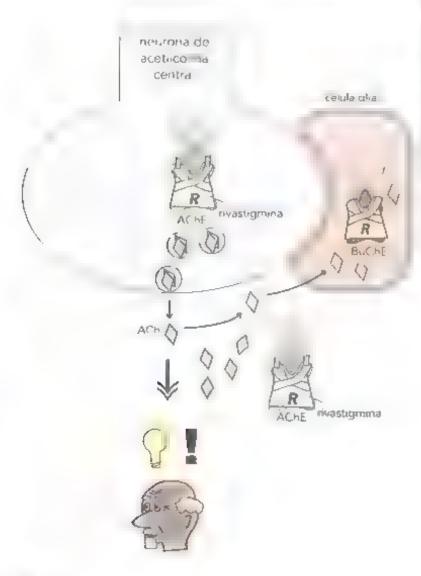
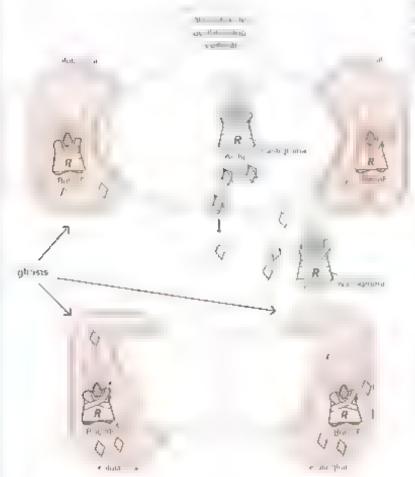


Figura 12 35A Accomes du rivasiigmina pacie ist in its gittina white needed a trop of a graph of a presentes on of SMC y parifercomente alsons and and an asset date to detail a med te a see that one ask the branch Communication of the property minima a activa a core of AC / E per a contack appropriate dos egunes. to community a traction is necessarily COLOR A 1 CONTRACTOR OF THE CONTRACTOR cere in a e blocum un a finf ilpor la invastignana en la glia podna don new allingremental against ov-Rivolus do efecti ol-ne

Acciones de rivastigmina gliosis



ACTUACIÓN SOBRE EL GLUTAMATO PARA EL TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA MEMORIA Y LA COGNICIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La disfunción colinergica, por supuesto, no es el tinico problema en la EA, y hay una progresiva neurodegeneración de los circuitos colinérgicos y glutamatérgicos a medida que tos pacientes pasan del DCI a la EA. Se ha plantendo la hipótesia de que el glutamato se abera una vez que se desarrona la NA. vease la Figura.

4 52D y la exponeción en el Capítino 4; véase también la 1 gura 23A (aquierda quirás en parte provocado por las placas BA (en rotoxicas), los ovinos neur inbruares que libera (glacamaco a partir de la nitobación nocional nor GABA a rotoxica que las interneuronas CABA degenera: (vease en fraprimento y la figura 4 5. D. Hambien comparar las inguras 2 37A 1/2 las 12 3°C. Que es, en el estado de injusto el glata nato esta normalmen e tratigiado y el receptor NMDA está fisiológicamente bloqueado por los iones de majpresio (gura 1 - A) mande nega a neurotransimisión excitatoria normal, se libera una ráfuga de glutamato (Figura 12-37B). El receptor postsináptico NMDA está fisiológicamente de los informatos y ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permite la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permites la entigida de iones si ocurrentes consideradas y permites de social de iones si ocurrentes consideradas y permites de social de iones si ocurrentes consideradas y permites de social de iones si ocurrentes de instituciones de iones si ocurrentes de iones de ion

Acciones de la rivastigmina acciones en la periferia



Acciones de rivastigament, parte 1 un Publicament ambienta rectricolinos erasa ACIDE y sa unitar indinesterada (BuCRE), que entan integrando ante en el sistema nervi use mai. SNE en un illençamento las figures nas laboras para sente en un integrando calcular para se tra entre en el serior en acumento que contrato en el serior en acumento acuada por el historico de ACIDE y BuCRE podesa contrabuir a efectos secundarios gara contratinates.

receptores AMPA cercanos (ca-amino-3-hadroid-5-metil-4 motazol propinnen); que el glutamata ocupe su sitio de unión en el receptor NMDA y que el co-transmisor glicum ocupe su sitio en el receptor NMDA (Figura. 12 37B). Si las placas y los ovillos causan una "fuga". constante de glutanisto (veste el Capitalo 4 y la Figura 4-52D), esto interferirla teóricamente con el ajuste fino de la neurotransmisión de glutamato, y posiblemente en la memoria y el aprendizaje, pero no necesariamente tendría que dañar las neuronas (Figura 12, 37C). Hipoteticamente, a medida que la EA progresa, ia liberación de glutamato podría aumentar hasta un nivelque bombardeam tónicamente el receptor postamáptico, acabando con las dendritas y auego eliminando neuronas corapletas debido a la muerte celular excitotóxica (Figura-12-23A y Figure 12-37C).

Memantina

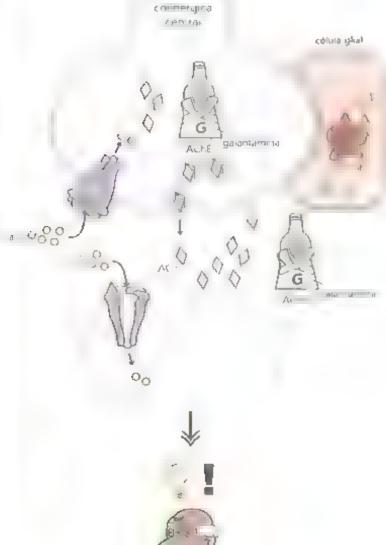
El fundamento del uso de la memantina (Figura 12-38), un antagonista del receptor NMDA, es la reducción de an neurotransmision glatamatergica anormalmente de neurotransmision glatamatergica anormalmente de neurotransmisione de la enfermedaci de Africansei, anejorando la función cogo tiva y enfenteciendo el ritmo de empeoramiento a lo lorgo del cueso de acenfermedad (trigura 12 23A y Figura 12 37D). El bloqueo errondo de los receptores NMDA interfiere en la formación de la memoria y la neurophaticidad. ¿Cómo podemos dum anun ente escoavo y sostemdo, aunque bajo, alvel excitotóxico, de activación de los receptores NMDA antes de que interfiera con los procesos de aprendizaje, memoria y neurophasticidad sin inductr un estado esquizoferniforme?

La solucion parece estar en interferir en la ment of an interest series a second or NAL a con un antagonesta NMDA débu (de baja afinidad) que realiza su acción taponando el canal rónico en el mismo. lugar en el que el nón magnesito documalmente lo bloques. en estado de reposo (Figura 12-37D). La memontino esun antagonista del receptor NMDA, en conformación de canal altierto, no competitivo con afinand bass a moderada, dependiente de voltaje y con cinética rápida de bioqueo y desbioqueo. Lo que es una manera sofisticada de decir que bloquea solo el canal iónico del receptor NMOA coundo está abierto. Por eso se dice que es un antagonista de canal abierto, cuya apertura de ocude del voltaje. También es una forma sofisticada de decir que la memantina bloquea el caga, abierto rápidamente. pero que esto es revertido fàcil y rapidamente si se presenta un flujo muy intenso de glutamoto desde una neurotranumisión normal (Figura 12 376).

Este concepto está flustrado en las Figuras 12-37C., 12-37D y 12-37E. En primer lugar en la Figura (2-37C) se muestra el estado de la neurona glutamatérgica durante la excitotoxicidad en el Alzheimer, Aqui, cantidades excesivas de glutamato, de forma constante y tónica, son liberadas continuamente interfimendo con el estado de repeso normal de la neurona glutamatérgica (como se muestra en la Figura 12-37C) lo que dificulta las funciones de la memoria, del aprendizaje de mieva información y de la plasticidad normal de la neurona en la EA. Finalmente, esto conduce a la activación de las enzimas intracelulares que produces radicales libres táxicos que dañan las membranas de las dendritas postsinápticas y con el tiempo la destrucción de la neurona por completo (Figura 12 37C). Cuando se administramentantana, se bloquea esta liberación tónica de giutamato y la neurona retorna a un nuevo estado de reposo a pesar de la liberación continua de giutamato (Figura 12: 37.3). Teóricamente, esto detendría la acción permiciosa del exceso de galitamato sobre la actividad fisiologica de la neurona glutamatergica. en reposo, mejorando as la memoria, además, estofrenaria tambien la apotón neurotóxica del exceso de

Acciones de la galantamina







 amato, en entociendo la tasa de maerte neurona. que se ason a a em sepramaento cogni ive en la ellermedad a thermet Figura 12 D).

sto emba go, as misme Lempo, sa meman ma no bt heard recept in NMLOA de manera la lefectiva nuno sa a detener completamente, a neurotra ismission de

glutamate eo las smapsis. Egura ? vel. Es lecicuando se obera transitoria nente una ra aga de forma tassua de glucamato, neu rotransmisión glucamatergica norma. Lene juga, una cesporarización i le fev ef i el biogneo de la memant on hasta que esta multiva ligara 17 3 14. Por este motivo, la memaniana no fierie los

Acciones de la galantamina: modulación alostérica nicotínica



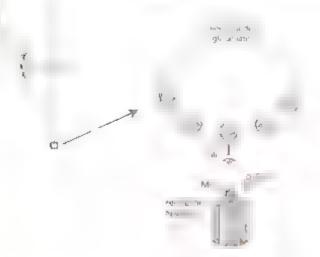
efectos pideomiméticos de otros antagonistas NMDA más potentes como la PCP (fencicidina) y la ketamina, y no impide el aprendizaje de nueva información o la capa sebel situa a ocurorcans, son norma coa un esta es recesara «Figura 13 E.E., hioqueo del receptor NMDA por la memantion se puede considerar como una capecie de "magneilo artificial" más eficia que el bloqueo fisiológico por el mismo magnesto, que es sobrepasado por la aberación que el preno reciones electivo que el preno recio por la FCP y la ketamina de manera que no se cierra completamiente la la completamiente la comple

neurotransmisión del sistema glutamatérgico ("yo me lo guaso, yo use lo como").

La memantina tiene además propiedades astagonama sigma y antagonastas 5HT, debites (Figura 12-38), aunque no está claro cómo estas acciones pueden contribuir en la enfermedad de Abbentier. Al tener un meçamamo de acción en la enfermedad de Abbenties tan diferente a los inhibidores de la colinesterasa, la memantina es administrada habitualmente de forma concomutante con un inhibidor de la colinesterasa para intentar obtener con ambas estrateglas terapésiticas efectos sumalorios en estos pocientes.

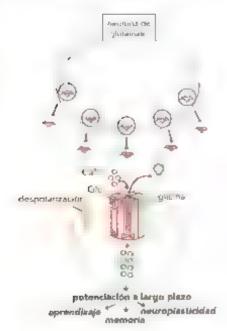
Neurotransmision glutamatergica en EA Parte 1 Estado de reposo





Neurotransmisión glutamatérgica en EA^{*} Parte 2 Neurotransmisión normal

Neurotransinisting glutamatergion on EA, parte 2. En la nourotra semismo riportial, el epimpingo se libera y se uno al secondo INEE a la la secondo una propiar se à visit in la la altre semistraneamente al le reputo INMI 6 on lance el de la y palement el flugo de lorres Esso da tugar a una potenciación e largo plazo.

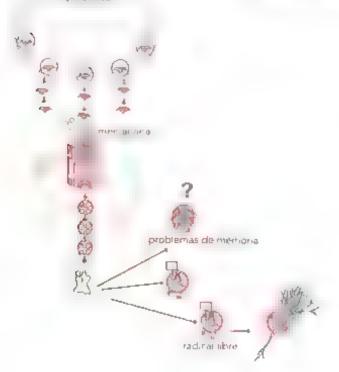


	Progretten:	smilen q 1 4	ლიმშტ ჯეძ •p F.A.		4-74	Para	desa	·lb
	Pa, a 3		क्ष श्रीक व	ſ .				
					lı ıl		491	- Ir
				en la neurona	postupápe	GB, R1		11:
		- 11		puede traduc	ir en proble	mus de me	moria y, a f	aligo pur
				11	Пp	11	11	
				de désentitas				
		4.						
	1							
		-						
Е		ì						
		F						
		t						
		٤.	-					
		A.	1					
		-	ď.					
		16						
		.*	problemas de	wiew.et.s				
		4	,					
			18					
		-	- , ,	10/15				
			Th.	100				
			· · · · · ·					
			4 - 7 6 . 5	otto al				

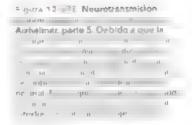
Neurotransmisión glutamatergica en EA: Parte 4 - Memantina y nuevo estado de reposo en Alzheimer

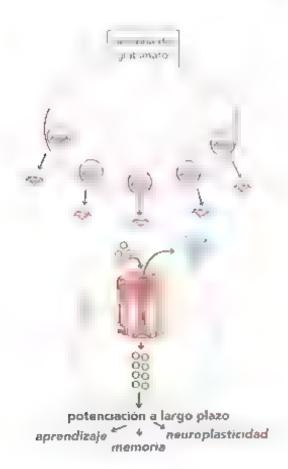
our-one de ate on the

Novelotten tonseor, glotamatergica en la enformedad de Alzheimer, parte 4. La memantina differentiate the secretarities purple in the momentum of the following of the color of the following the color of the col moje a la memor a y prevens la munde neutonal debica a la eacitotoximized de quitamate.



Parte 5 – Neurotransmision normal





ACTUACIÓN SOBRE LOS SINTOMAS CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA

La demencia soele considerarse fundamentalmente un casorino de la memora a la ligimento della familiare hay muchos sintomas conductuales asociados a la demencia (Figura 12-39), cada uno potencialmente regulado por redes neuronales (Figura 12-23). La prevalencia de alutomas conductuales específicos de la demencia agrupados a partir de un gran número de estudios sobre en fila se ministra en la partir de la agranda a depresale y la apatia refacionadas con la demencia.

Definicion de la agitación y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer

Quizás ningún sintoma de la demencia despierte tanta alarma como la agitación, especialmente cuando se convierte en agresión física con comportamientos como dar portazos, lanzar objetos, dar patadas, gritar, empujor, arañar, morder, deambusar, molestar a los demás, inquietud, nerviosismo, rechazo de la medicación, rechazo de la synda en las actividades de la vida diaria, y comportamiento sexualmente inopropiado (Tabla 12-8).

memantina

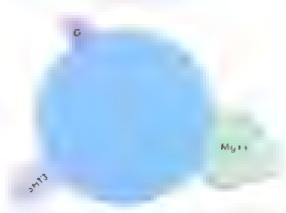


Figure Y2 36 Memantina, La momentina es un arriagorilsta del receptor NMOA (N-motil-D-aspariato) no competitivo y de bajo altro est que acuar a no un caracita en agrete religio esta acuar a Tarrinor pero propressades de acuar a en y propressades de acuarque esta acuarque de acuardo.



Figs. 2—3.9. Sintomas conductuales en la demancia. Es par motes, fon des encia pueden mostra, muchas misomas adonas del la escara digistra y de memo la cada uno de los cuales está potencialmente regulado por redes envroneles soparadas.

La aguación está debuida con fines chincos y de investigación por el Grupo de Trabajo de para la Definición de Agitación de la Asociación Internacional de Palcogeriatria como:

- condición que se produce en pacientes con un deterioro cognitivo o sindrome de demencia
- e) paciente simestim un comportamiento consistente con la alteración emocional

Tabla 12.7 Provalencia de los autóbidos comportementales acidos de la demencia

Local Sports	AND DESCRIPTION OF THE PERSON NAMED IN COLUMN TWO IS NOT THE PERSON NAMED IN COLUMN TWO IS NAMED IN COLUMN
h .	4
II o	a
S ₁ € 30	4
Trastorno de sueño	37
Ansiedad	39
Intabildad	36
Trastorno del apetrio	34
Comportamiento motor aberrante	32
Delinos	31
Destribición	17
Aluginaciones	16
Euforia	7

int estimativament (in provincered) se han arguijourlin a particida del motor han sociale el di entertro del majori, questiavonalement in la enderstantifica) she skehelment adulcanda al inversatario Administratoriologi. Tuni natico conocciore dei Disesse en 1700.

- manifestación de una actividad motora exegsiva, agresivadad verbal o física
- comportamientos que causan una discapacidad excesiva y no son únicamente atribuíbles a otro trastorno

Por el contrario, la paiconis relacionada con la demencia se define por

- délutios o alucinaciones que se producen después de la apartition del deterioro cognitivo
- que persisien ou ante ul menos im mex
- que no se explican mejor por un delirio o aiguna otra enfermedad mental

Mient as que la psicosis y la agitación puedendistinguirse fácilmente de la memoria en la EA, la agitación y la psicosis pueden confundirse fácilmente. entre il. Sin embargo, estos dos dominios sintomáticos de agitación y psicosis surgen hipotéticamente de redes neuronales que funcionan mal en la demencia (comparas Figura 12-23B, C) y dan lugar a tratamientos totalmente distintos. Dado que los nuevos tratamientos en el horizonte para la pricosis y para la agitación tienen mecanismos distintos que se dirigen a estas redesocuronales de furma individual y diferenciada, es más importante que minca poder distinguir la agitación de la paionais en la demencia. Además, los sintogras psicóticos, como las alucinaciones intrusivas y/o delicios paranoides pueden precipitar agitación o conducir a un comportamiento agresivo. Por lo tanto, algunos pac e escon demencia lendrán tanto agitación como psicosas y requerirán tratamiento para ambos.

a-agresivo	Fisico/no agresivo
and the same of th	Andar Je un larlo e otro deambraier sin tambo
1.00	Vestirse/desvistese inademada nentr
	Tratar de kia un lugar diterente
	Caerse intendiomedamente
acts	Comer/bebet sustancias inapropiadas
	Mampulai coras de forma mapromisda
-	Esconder cosas
	Agamular cosas
Diffarse a si mismo d a olfos	Realizar gestos repétrivos
Destrucción de la propiedad	Inquiated general
Hocor instructiones sexuales filtras	
Verbal/egrasiyo	Verbal/no agresivo
ār .	Frases o preguntes repatitivas
Hacer instruaciones sexuales verbales	Ruidos extraños
Maidear a agredi verbalmente	Quejarse
	Negativismo
	Petición constante do atención injustificada

Antes de atilizar medicamentos para tratac a ugitación o la pateoria en la demencia, los desencadenantes reversibles, en pastacular de la agitación deben ser tratados de forma no farmacológica (abla 12 9)

- r plotor
- abstinencia de nicotina
- efectos secundarios de la medicación
- entermedades medicas y neur nograis no diagnosticadas
- entornos provocativos que son densasiado estimulantes o no lo suficientemente estimulantes

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PSICOSIS Y LA AGITACIÓN EN LA DEMENCIA

No hay ningún tratamiento farmacológico para la por sus u pura sa ogración en us demente, as domente varios agentes están en fase de ensayo. Hasta ahora la psicosis y la agitación en la demencia no se han podido diferenciar elímicamente porque o bien no se han tratado. Elem se han tratado de torma mesperifica y hastante controvertida con agentes bloqueadores de los receptores

de la dopensina no aprobados y utilizados normalmente para tratar la esquiziofrenia. Ningún tema en el ciudado de los sintomas conductivates de la demencia ha sido

table 12-9 Opciones no farmacológicas para los sintemás conductuales en la demencia

- Abordar las necesidades insatisfechas (hambre dolor sed, aburrimiento)
- Identificar/modificar los factores de estrés ambientalos
- Identificar/modificar los factores de estrés de la rutina dia na
- Apoyo/entrenamiento del cuidador
- Modificación de la conducte
- Terapia de grupo/individual
- Resolución de problemas
- Distracción
- Proporcionar salidas para la energia acumulada (ejercicio, actividades)
- Evitar los desencadenantes conductuales
- Aumentar la participación social
- Técnicas de retajación
- Terapia de reminiscencia.
- Messentinger
- Ar « arecapia.



más controvertido que el manejo actual de la agitación y la patrana en la demendia especialidante ciundo se trata del uso de timpacos bloquesidores de los receptores dopaminergicos D

Por que son controvertidos los fitimacos binqueadores de los receptores D.? Se debe a entichos. factores, incluyendo el potencial de estos farmacos. para actuar como "camisas de fuerza qui queas" y tranquilizar en exceso a los pacientes. También hay grandes problemas de segundad y una advertencia. de "recuadro pegro" especificamente sobre eventos. cardiovasculares como el ictus y la muerte por el neo de estos fármacos. Los riesgos de mortalidad pueden deberse a accidentes cerebrovasculares, comboembolisms, cardas, complicaciones cardíneas por prolongación del intervalo QT, y neumonía, especialmente cuando se sedan con fármacos que aumentan el riesgo de aspiración (por e)emplo. anticolinèrgicos, sedantes hipnoticos, benzodiacepinas. opiáceos y alcohol).

Por otra parte, la eficacia de aigunos bioqueadores. de los receptores de la dopant: na procedentes de pequeños ensayos a observaciones asecdónicas de la práctica clánica, suele ser mayor que la reportada en los ensayos controlados que tienen altos tasos de respuestaal placebo. Otra consideración en el mundo real es que lambién existen ciesgos de no tratamiento de la agitación, a agresión y la psacusia en la demencia, incluyerlos riesgos de una instituciona ización temprana y los peligros de estos comportamientos para el paciente y ntros que se rodean. Por lo tanto, después de considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para cadapaciente con demençia, algunos son tratados concautela "fuera de ficha" con fármacos bloquesdores de ta dopamina, especialmente risperadona, planganina y acipiprazou así como haloperidol, pero no quetiapuna uotros (véase el Capitalo 5 para una amplio revisión de los fármacos para la psicosia, así como de enda ano de estos fårmøens).

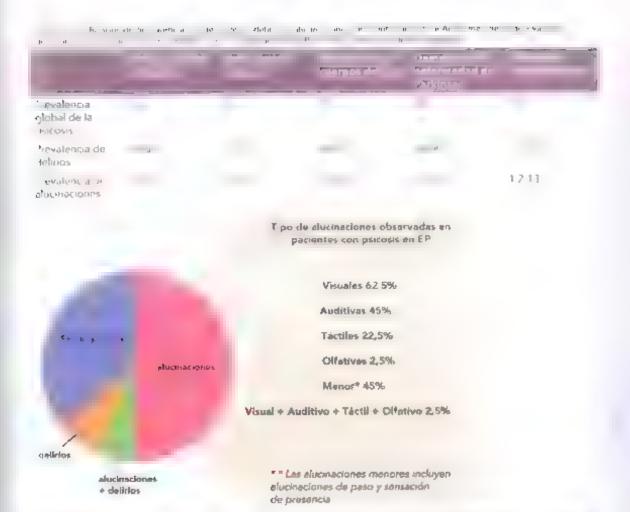
El dilema causado por la necesidad de testar y a a real a presencia de una advermito a de segun dadde "caja recuadro negro" sobre los bloqueadores de la dopamena ha llevado a la búsqueda de fármacos de eficacia probada para el tratamiento de la paicosis y la agitación, que tengan un perfi, de seguridad adecuado. Se están llevando a cabo ensayos clánicos con varios agentes terapéuticos nuevos que se dirigen por acuarado. y de forma más especifica a la red de la psicosis (por ejemplo, con el antagonista 5HT2A pimavanserina) o la red de agitación (con glutarisato mu timoda). y agentes monoaminérgacos, como brexpiprazol y dextrometorfano-bupropión). Por lo tanto, es más importante que nunca distanguir la agatación. de la psicosia porque los tratamientos se dirigen a redes cerebrales tota mente diferentes, y los appeyos

tralatioenius para la psicosis no ha i demostrado ser elicacia para la ogidacción, y viceversa

Aztuación sobre la serotonina para el tratamiento. entomatico de la pricosis refecionada con la demoncia Las estimaciones de prevalencia de la pricosis oscilanestre el 10% para la DFT hasta el 75% para la demencia. con cuerpos de Lewy (Tabla 12-10). En Estados Unidos. se est ma que más de 2 millones de personas padecenosicosis relacionada con la demençia. Las alucinaciones visuales son una característica prominente de la paiconis en Indas las lormas de demença, especialmente en la demencia con cuerpos de Lewy y Parkinson. (Tabia 12-10 y Figuras 12-40 y 12-41). Los delirios tamojén se objervan en todas las formas de demencia. especialmente en la EA "Figura »2 40), siendo los delutios más comunes los paranoides (por ejemplo, robo o infidelidad conyugal) y las identificaciones erróneas, aunque estas últimas se consideran un deficit de memoria, más que psicosis. La polousis en la enfermedad de Parkanson suele anunciae la aparteión de la demencia y viceversa. Hasta el 50-70% de los pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson. informan de alucinaciones, en comparación con tan sulo el 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. pero sin demencia (Figura 12-41 y Tabla .2 10), Aproximadamente 85% de los pacientes con psicosis



Final in 2.4. Psicous en la anfarmedad de Austrian franta a las differencias con cuerpos de Jerry En la enfermedad do Al Islande. FA, nor del los jon mati in unes que las acousta domes y religios de los los les proventiones de deconformas on En la demonstra de nuel possibilità de la demonstra de nuel possibilità de la fuel possibilità del possibilità de la fuel possibilità de la fuel possibilità del possibilità del possibilità del la fuel possibilità del possibil



97 Paccosis on la enformedad de Parismons. La parcosis instal comunicación accusada com la enfermicia de Parismons. EPs, y tales en este parcosidad a comunicación de descripción y el esta a un que la interpreta de la parcosidad esta entre esta en EP sueleo ser visuales, sin embergo, también pueden experimentaria otros tipos de alucinaciones.

por enfermedad de Parkinson solo alucinaciones, el 7.5% experimenta aluciasaciones y delizios y el 7.5% sólo delizios (Figura 12-41). La gravedad de la psicosis y los sintomas específicos que se mamíficiam también varian destro del espectro de las demencias (Figuras 12-40 y 12-41). La frecuencia de la psicosis también varia a lo largo del curso temporal y de la historia natural de la demencia, observándose la psicosis con mayor frecuencia en psicientes con demencia más avanzada. Los síntomas psicotices en cualquier forma de demencia parecen estar relacionados con la patología en el neocórtex, y como todos los síntomas en la demencia, los sintomas específicos como las alucinaciones auditivas frente a las visuales u los delizios, probablemente reflejen daños en áreas corticales específicas (Figuras 12-23B y 12-42A).

a 12-42C). La psicosas relacionado con la demencia se ha asociado sistematicamente con una mayor cargo para el cuidador y una progresión más rápida hacia la demencia severa, la institucionalización y la moerie. Aigunes de las preguntos que surgen para entender la psicosia relacionada con la demencia ancluyen. ¿Cómo es posible que tantas formas diferentes de demencia tengan todas paicosia (Tabla 12-10) cuando sus causas son tan dineren es? Ademas " » r que no todos los paulemes con demencia tienen pucosis?

Las respuestas a estas preguntas pueden encuntrarse en la comprensión de los hipotéticos circuitos cerebrajes que median la psicosia en la demencia (Figuras 12-238 y 12-428; véase también la exposición aobre la psicosis en el Capítalo 4 y las Figuras 4-34-4-52D y 4-55). La

psacosas es teóricamente un sintoma derivado de anprocesanne ito meliciente de la información en un circuito cerebral duerente al que teoricamente procesa la memoria (comparar las Figuras 12-23A y 12-42A). Cuando el proceso destructivo de cualquier demencia tivade la red de psicosis que regula el pensamiento. racional y el procesamiento de la enformación sensorial. (Pigura 12 42A), el resultado es hipotéticamente la paicosis (Figura 12-428: vease también el capitulo 4 y las Figuras 4-34, 4-52D y 4-55). A partir de lo que sabemos sobre la red de psacosia, los delirios y alucinaciones. parecen estar regulados por una red neuronal que conecta neuronas de glotamato, GABA, serotoma y dopamina , comparar las Figuras 12-42A y 12-42B). Los togares de las conextones/smapsis entre estas d. erentes neuronas se consideran "nudos" de esta red, donde sos neurofransmisores actúan para regular todo el circuito cerebral interconectado de la parcusis. rigura 12 42A). En la demencia, la acumulación de pracas flA, ovillos tau, coerpos de Lewy y/o derrames. en el nodo cortical que conecta el GABA y el glutamato. hipotéticamente puede eliminar neuronas reguladoras or it as esperimente to fas microecomas about table may causa ido hiperactividade del giutama o y la cans go mute stipe and vinancide la dopa atomy parcosis. (Pigura 12-42B).

Por que aigunos pacientes con deniencia experimentan pascosa y otros no? Una hipótesia es que en los pacientes con parcosa relacionada con lo demencia, la neurodegeneración ha progresado de tal manera que no soto se han eliminado has neuronas reguladoras de la via de la oxemoria (Figura 12-33B), sino también en la via de la pacosas (Figura 12-42B). En otros paciences con deniencia sin paicosia, la neurodegeneración no ha eliminado (todavia) has neurodegeneración no ha eliminado (todavia) has neurodas que regular la red de la pacosia. Aunque cualquier nodo de la red de pacosia es un sato teórico para la neción tempéntica, en ha actualidad no hay una manera eficaz de alacar la red de la pacosia con GARA o agentes glutamatergicos.

Aunque el bloqueo de los receptores de doparasio suele tener efectus antipatióticos en pacientes con pascosis refacionada con la demencia, estos agentes aumentan los accidentes cerebrovasculares y el riesgo de nucerte, por lo que no estáb aprobados para el tratamiento de la patentia refacionada con la demencia.

Entonces, ¿cômo podemos sofucar la hiperactividad de la red de psicosis en la demencia? La respuesta es bloquear la entrada excitatoria normal de serotogam en esta red en los receptores SHT, con el agente selectivo pimavanserana (Figura 12-42C, véase el Capítulo 5 para más información sobre pimavanserina en la psicosis y (28.

La red de la psicosis, nodos de serotonina, glutamato y dopamina

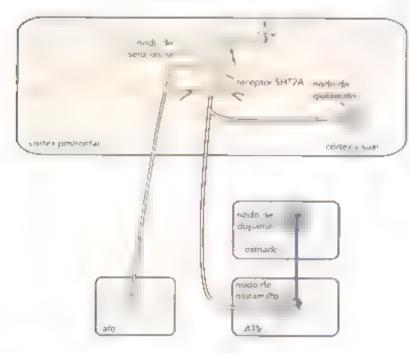
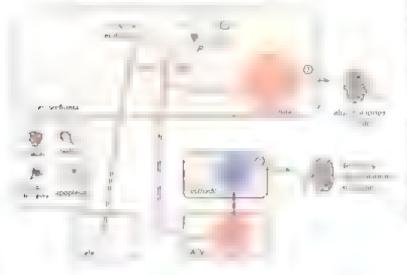


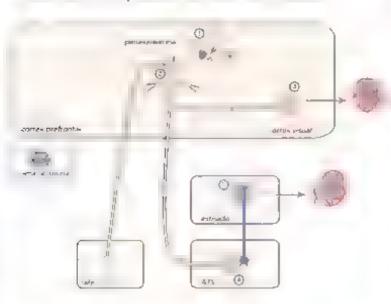
Figura 12 42A Estado inicial de o red de geansis. Los sintomas de mipsu, se vendre is facilitation is common science as post as neglecence el grotalitato el SABA la serotonina y reidepartina Las resugnas. glotamatergicii de odna pretroniali se in se ai planateiphintai vent a ATV donde ve onestan con as neuronas dopaminero, ras nada de glutamero. Esas neu ouas формал в реак с ворог и сиeschado las repurpieras succi instrucciones. de numero del rate se proyectan al to los pretrontes donde se conectan courant sourana, infornatoriça a suido de aciotosida, con nour instiglu arnateignas le proyectar de de e) cortex prefrantas ar córtes visual. dande le large an entrattan programa. glutamatérgian (nodo da glucamah).

Trotamiento de la psicosis relacionada con la demencia



		ea 10	
d		*1	
ptot	allti		11
v.			- tr
11 11	d Ph	at the	are de
41-	11.11		actair
glass is	jb.		
1/1	h e h	4 4	infor a
puron	45 (1.31)	age 4 Ab	a alterno
equilib	fell	(1 4)	IF 14
di ii	lpil	71 11	- 11
ter iporal	munit 4	2 lt tr	of the last
			ores SHT ₁₈ i inhibition
.fr	1111.1-1	11. 14. 14.1°	-1
4 4 -	15,11 4	10%	เอาลยาลย
en e at	- 2 41 1	restr.	
als to	Int v	tje 3	
en and	Ir glara	711	
27 (100)	V(9) ii	A .	- 4
hope was	odar da	a via dopu	er inurgica
991		pag phy ag	or helice y
altra tet or a	atoste structu		

Tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia



car ed de parcosa. the or feetent of or careff ementire introduction or proper flot configs. raulyto i responsible cewig, as el naño causado por los acridentes e car and conoch to us alguna neurona y inminates glutampre quin e nei nei innas GAHAMAM AS SHIELD AS THE CORE quera macas a avinarilla ante a de CARA atra a coquintario de ontroi pigle as regionas piramidales glutamatergicas à monos iemporalmente. Z' Civando of parties and sales of parties are the se une a les incepto es \$145 de los negronas glutama: rigicas en el cortex prefronsa jesto, ompensa ja perdida de jour horself if ABA debots a a non enterportuente de la non den de glutama: y CABA T la normalización de la seuxitransmulpui del giu umpte en al charge visual or duce a la ledu clock Judger alter their extress visitions normal lecture à nected le lampion de glutama: o en al area togmenta vertitali ATV conduction 5 a normal sación de acresistances anos los de aparentes y la reducción de los delinos y las alucinaciones auditiras

I guras > 6. 6. 7 y 5.59) ... la psicosis relacionada cin la dement a primavanserma bipute inamente reduce la some an via ad en la ced de la liscosis calisada por placas, me los cuerpos de lativa o acendentes cereororisculares. Testam blemente reductendo la estama ación normal n. 181 la las neuronas de gillamato supervivier les me tran perdido su inhibición. ABA nor la el rodegeneración. Esto reequatora hipotesicamente la

production de las neuronas de gli amato supers ivientes, de modo que et amagor sincia la SELT y su reducción de la estimulación profin a comple so a lo e da de la libilitation des CABA El amagorista al 1 producion des cata aprobado para el tra antiente de la associa circa entermoque de l'arkinsor hay ensayos pos tivos de extengente en la para sos reformada circa demencia por cualquier causa.

Rucea nei lonares de la agritación en la listrar esta. Jo Alabarra

Jn modelo sample paça el agamto de la ngración en la FA es que bay un desequilibrio entre la inhibición cortical-"descendente" y los impulsos lambicos y emocionaies "ascendences" (Figuras 12.43 y 12.44). De hecho, este sencillo modelo ha sido relacionado con una amplia. gama de girtomas relacionados en qualtiples tragtornos. como la agitación parcomotriz de la parcosis (que se expone en el Capazulo 4), la manía y las características. mixtas (que se tratae en el Capitulo 6), los trastornos de la impulsividad, como el TDAH (Capitalo (0) y muchos sindromes impulsivo-compuisivos cumo al trastornoobsesivo-compulsivo (TOC), la lodopacia, el abuso de Bustancias, e incluso la violencia que la la compania Capitalo 13. En la EA, la remove remembre de l'avenue neuronas responsables de la arhibición descendente y secree que esto permite que los impulsos ascendentes signide abajo hacia arriba y, por lo tanto, se produzcan lasmamfestaciones abtertos de agitación.

Un modelo más aufisticado de agitación en la FA seria una deficiencia en el Hrado (a,Amico de la entrada sensorial debido a la perdida de la enhibición corta a especia autoro y emocional de la agitación (Figuras 12-45A, 12-458, 12-46A y 12-46B) (la inhibición cortaca, descendente normal filtra la entrada sensorial para que no genere una fica una motora reflexiva e irreflexiva (Figura 12-45A). Per mismo modo, la inhibición cortaca, descendente

ustacia también filira la entrada enjocionia para que no genere una respuesta entocionia ("igora 12-46A)

En lus partentes con EA las dreas sensoriales. emocionales y notoras del cortex tienden a subjectivit intentitus que las neuronas neucorticales de anhibición descendente degeneran, mantemendo intacta la capacidad de expresar la respuesta motora. y emocional, pero no la capacidac de inhibida (Figures 12 458 y 12 46B). Por le tanto cuando se destrave et impulso inhibitorio descendente. la entrada sensorral es capaz de saliz del táj amo y llegar of cortex y provocar una ag tación motoraas extiva e creellexima (Figura 12-45B). Sin el impulso inhíbitorio descendente, la entrada emocional también desencadena muchos problemas ascendentes del inst gador hinbico, la a migdala (Figura 12 468). Es decir, cuando lo entrado emocional no es filtrada por el talamo, puede activar la amigdala para que emitauna fiserte actividad l'imbica ascendente (Figura 12) 46B) Especificamente, la producción de la americala hacia el área tegmenta, ventral activa la liberación de dopamina en la vía mesolambica, empeorando el fitto (alámico y provocando emociones (Figuro 12-46B). La proyección de la antiguala hacia el locus coeruleus. provoca liberación de goradrenaltua en el córtex movdizando la excitación y las emociones (Figura-17 68 the fitting la provee on accommunate directamente al córtex desencadena la agitación emocional y afectiva (Figura 12 46B).

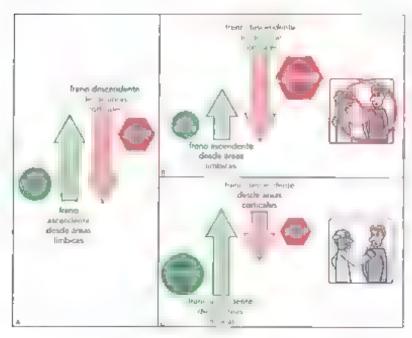
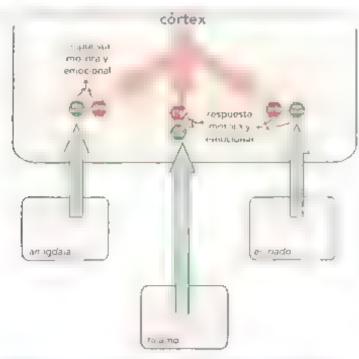


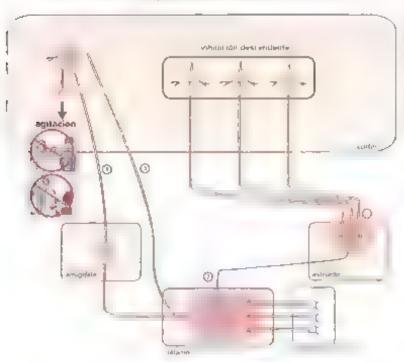
Figura 13-43 Agitación en la enfermedad de Alzheimer (A) La inhibitión contical "decendente" y el impulso límbico "ascendente" están un equilibrio (B) La activación normal de los ceculida descendontes sinhibe el major ascendo de los sociolidas descendontes sinhibe el major ascendo de sociolidas sinhibitios en la que evila los sinhibitos de comportamiente inapropisado (C. En la ecto modálid de Alzheimo III. nativos en mena el puede un facial a una inhibition descendente del impuíso limbico insuficiente, con los consignientes sintomas conductuales.

La red de agitac on/impu sividad. El freno descendente qui ibra los impulsos sensoriales y emocionales ascendentes



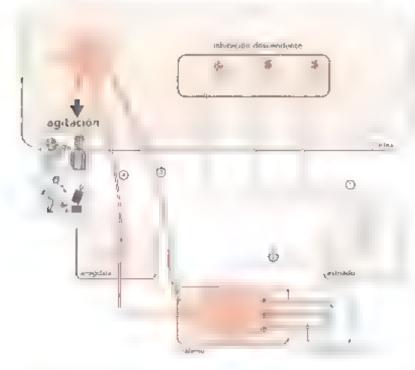


La inhibición descendente evita la sobreestimulación de la red de agitación: respuesta motora



descendente escisia a sobre estamble de la modera de la sobre estamble de de la redide aplicación: respuenta motora. (1) La inhibitación cortical se produce cuando las neuronas de gradianato institucións de gradianato indicado 27 filmente de la companión de la companión

La neurodegeneración en la demencia compromete la inhibición descendente respuesta motora

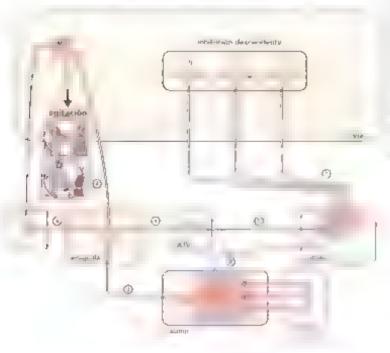


Hasta abura, los tratamientos de la agliación en la EA no han sido especialmente eficaces, incluidos los bloquendores de los receptores de la doparnina ya mencionados. A fulta de agentes aprobados, muchos expertos consideranque la terapta con inhibidores selectivos de serotonina (ISRS) y de la serotonina-noradrenalina (IRSN) es el tratamiento farmacológico de primera linea de la agi acion y la agresividad en la demencia, y que puede avudar a algunos pacientes. Los tratamen las de segunda linea que pueden ayudar a evitar el uso de fármacos htuqueadures de los receptores de la oupant na me Pyen. bi iqueadores 🖟 carbana/zepina, y goizas gabapent na y pregabalina, pero no valproato, topicamato, oscarbazepina o benzodiacepinas. Por desgracia, además de la eficacia, muchos de estos agentes se asocian a efectos secundarios importanies, come sedación y archa mestable diarrea y debilidad. La carbamazepina ha mostrado la mayor. eficacia entre los fármacos no aprobados de la demencia. pero tiene an riesgo significativo de efectos secundarios y puede interaction con otros medicamentos prescritos. hubitualmente a pacientes de edad avanzada. Los inhibidores de la colinesterasa tlenen poco o ritogian. beneficio para la mayoria de los sintomas conductames. de la demencia excepto en pacientes con demencias con cuerpos de Lewy.

Actuación robre los neurotrans revores multimodales (noradrenalina, serotonina y dopamina) para el tratamiento sintomático de la agitación en la onternadad de Archetmer

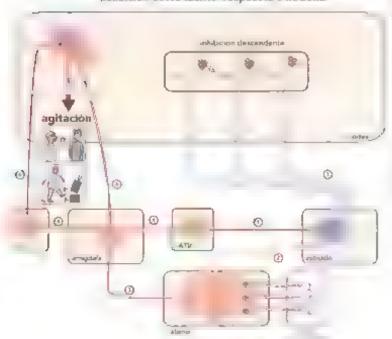
El brexpiprazol es un antagonista/agonista parcial de la serotogina doparri na goradrena uja preser ado en el Capítulo 5 como uno de los fármacos aprobados para el tratamiento de la psicosis (Figura 5-57) y en el capítulo 7 como ano de los fármacos para potenciar los ISRS/IRSN «n el tatamiemo de la depresión mayor ampoiar. Este agentecombina varios meca hismonomi, figueos pará con a unistar la excesiva actividado le la red de agitación en la hA le 1 concreto, por su conocida acción de agonista parcial de dopamina D., combinada con la seción de agonista pateial de sHT as ET assiçon in por sus acciones acicionales. relativamente unicas que bloquean los receptores ot, y α, adrenérgicos (Figura 5-57 y Figura 12-47). A pesur de que el beexpiprazol tiene una advertencia de mortalidad. ammentada en la psicosis relacionada con la demencia, el uso de este agente para la agitoción en la EA y en dosis inferiores a las generalmente utilizadas para tratar la psicosis en la esquizarrenta puede proporciónar un maybe nargen de segundad, sobre todo porque es la hipotetria. sinergia de sus emenaciones o enclleva a una eñocida terapéutico en la agitación de la EA (Figura 12-47).

La mhibidion descendente de la la subreestignibiqual de la reu de agitacion l'espansia emperanti



nat ar Junj d m P 10 SUPE emocional (1 La mbibición conica) descendente se produce cuando us neuronas de glutameto dos córtes. Aberen giutamate en el estructo. (2) Esto estimula la liboración de GABA en el albino, que filtra la entrada emocional (3) Air, la producción talámica hacia la amigdale lleva a (4) una producción on of any hadinal focus consulera (LC get not les line gene a una le quiesta e agreere limerze e prinche non e openi i lleva i appare i 5 il orrange i inti se ue lo dopannana de A. v. a. ustraide

La neurodegeneración en la demencia compromete la (inhibición descendente respuesta emocional



La neurodegeneración en ja demontia compramata la inhibitión descende sin impuessa amortonal. va nomno arann de o acas NA y millos tau destrui e las neuronas de giuralnato. que se pro in tan al estreado y con finio reduce a objection in address of the ste-2 to military de GABA air fallamores, insulta en ely el Irlou, erhos iona, ho es adequadamente idiredo. Il ca piodurcide talamir e siva ha la plate deta de ugai a 4 win producción once ya hacia el lucus coeroleur. C. el cortex y el área tegmentai ventral. ATV - 51 La depamina se the a device of ATV to a coado reduciondo aún más el filtro talámico y contribuyendo a una respuesta emocional reflexiva (6) La noradrenalina se tibera desde o profesero eus con conex r sni shuyando e una respuesta omotional reflexiva

	471 72.10	44	M d h	11 11	(12.15)
ţı.	II 4 .	-11	v p	Hallanda.	· 11 1.
.1,1	maj je	15 min	- 19-	a ql	rill
-	in dealers	10.0	to be affine	ĮI.	16

4 .1"	11 11 11	ji is	i)-i	.114	1 1 1
14 11	- 14 - 14	-1 1	· ·	ıl lı	11 11 111
11 11	17	[5,1	В	"	II Ji
A to all and	16. 90	р 15 гр	4	[11]5	- 1

El tratamiento multimodal monoaminergico reduce la agitación en la enfermedad de Alzheimer

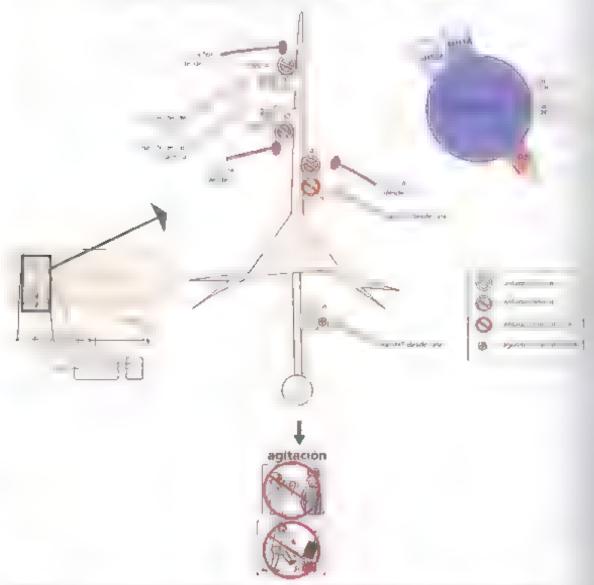


Fig. > 2.7.4.2 Tratamiento moltimodal monoaminérgico pera la agitación. É breapiprazol tiene multiples mecanismes famiacofogicos que poeden fispo estramiente funcionar de iorma envergica para reducir la agitación. É bloques de la activación por normalmente NA directe la principio de la activación por normalmente su debeta tedas la principio de la militar de la mil

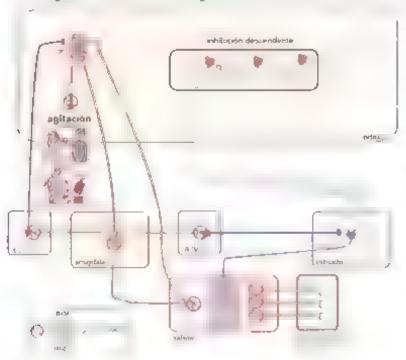
(? 47) E, bloqueo de activación por noradrenatara de L. producción desde el locus cueriolem en las receptores postsonapticos ci., y ci., de las dendritas de las neuronas des debería reducir la agitación y lás respuestas emocionales (Figura 12-47); aumbien debecía complimarse el bloqueo de la exclución normal de la serotomica mente acciones aumentes en como acciones agonistas parciales en los receptores SIT_{1,0} para reducir los impulsos arabicos a las respuestas avoloras y de agración (Figura 12-47). El brea paparant esta aprobado pura so uso en la esquisofrenia y la depresión, y esta en lose de princhas cifinicas para la agitación en la EA

Actuación sobre el glatamato para el tratamiento sintomótico de la agitación en la enformedad de Alzheimer

La produccion escesiva de giutamato en los circuitos de memoria ya se ha expuesto en las Figuras 12-37A, 12-378 y 12-37C, véase también la Figura 4-52D y el Capitulo 4. Aunque el antagonista del glutamato NMc/A memantina na demostrado su eficacia en el tratamiento suntomático de la cognición/memoria en la 5A, no se ha probado sistemáticamente en la aguación de la EA. Además, el aso generalizado de la memantina no sugiere rungum evidencia aneodótica de su eficacio en la aguación, tal vez porque es uno de los receptores NMDA con una potencia baja.

El destrometor la 10, analizado en el Capitalo 2 sobretac macos para la depresión y ela latrado en la Ligrat 2.491. ogra un bioquen más sólido sobre las receptares NM JA Como se menciona en el Capitino 7, existen multiples formas de dexaremetoríano en fuse de ensayo, incluye idoun derivado detiterado, ass como combinaciones de dextrometoriano con uno ulotro de los dos inbibidores. dei CYP450 206, bupropion o ginniding. La formisacionde dextrametorlano con el minimior del EYP450 2D6 y el inhibidor de la recaptación de noradrenalma-depoména IRND) (también conocida como AXS-05. Figura 7-84) presenta resultados prometedores en el trastorno depresivo mayor y la depresion resistente a, tratamiento (ver Capitulo 7 sobre el tratamiento de los trastornos del hamor) y en agnación de la EA (mencionado aqua e il strado en la Figura 12-48). As aque existen varios mecanismos terapétacos de combinaciones del dextrometorano, es probable que la acción antagonista del NMDA sea la forma en que este fármaco activa para mitigar la agitación en la EA. Elipotéticamente, el dextrometoriono bispropión bioques la salida excesiva de giutamato excitatorio de la red de agitación que conduce a la agración motora (Figura 12-458) y la agitación emocional (Figura 12-460) mediante el bloqueo de los receptures NM.)A en el cortex, el tálamo, la atrugdala, et área tegmental ventral y et locas cocruleus (Figura 12-48). El dextrometorfano combinado

El antagonismo NMDA reduce la agitación en la enfermedad de Alzheimer



Transmission con auraginarian de NMEA para la auraginarian de NMEA para la auraginarian de NMEA para la auraginarian de la auraginaria del auraginaria de la auraginaria de la auraginaria del aurag

con quandata está aprobado para el tratamiento del afecto psendoladhar y el destrumentoriano y sus derivados combinados con bapropios o qui sidana se encuentran en fase de prueba para el para el tratamiento y para la agración en la EA.

Viatamiento de la depresion en la demencia è siste una asociación bien establecida entre la depresión y la demencia; sin embargo, la gaturaleza exacta de esta relación parincada no se entrende del todo d'importante.

exacta de esta relación harincada no se enfiende del todo (Figura 12-49). Los antividitos con trastorno depresivo mayor suelen quejarse de problemas de mentoria (lo que se denomina pseudodemencia,

deporte la también puede ser un statoma prodrimico mitarable o factor de riesgo de una demencia mevirable (Figura 12-49). De hecho, un historial de trastorno depresivo mayor se asocia con un aumento del doble del riesgo de desarrollar una demencia, especialmente una demencia vascular, mentras que el trastorno depresivo mayor con un mició en una etapa posterior de la vida puede significar un signo prodrímico de la EA. Además, los sintomas de depresión se observar en al menos el 50% de los individuos diagnosticados con demencio, y deben ser tratados siempre que sea positie. Dado que los sintomas de depresión pueden

afectar significativa nente a la calidacide vida delow paytentes con demendra y poeden exacerba [e] deferinto engultivo, el tratamiento de los statomas. Jepresivos utilizando medios no Jarriacológicos t labla 12-91 y/o farmacologicos (Figura 12-50) debe ser ana prioridad. Siempre vale la pena probaras intervenciones psicosociales cumo tratamiento de la depresión en la demencia, pero tos fármacos. habitumes para an depresión discutidos en el Capitulo-7 a menudo no son efectivos en la depresión asociada. a la demencia, tal vez porque los circuitos neuronales sobre lus que actionii pueden haber degenerado. Paracomplicar aun más el tratamiento de la depresión en la demendia están los potenciales efectos de exacerbación de la depresión de los medicamentos para dolencias somáticas comunes en la población ancisma, así como as anteracciones potenciales de tales medicamentos con los untidepresivos estandas En cuanto al tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor en pacientes con demencia, ios ISRS. incluyendo sertra na, citalopram, escitatopram, y ia flumetina han nostrado una eficacia limitada. íver Capitulo 7 sobre estos y otros fármacos para la depresión). En general, el tratamiento antidepresivo a cargo piazo de la depresión se ha asociado a un incrior. riesgo de demencia, um mejora de la cognición y una tasa de deterioro más ienta en pacientes ancianos. con demencia. Los datos no son conc_iayentes en



Asociaciones filipotessi as entra la depresión y la dementra.

Esta n'en en localdir dur existe una associación entra la fepre von y a dementio y a necesión de la esta entra la es

canto a su eficação en el Esatamiento del trastorno. sapresivo mayor en la demential, sin embargo, las ISRS por es, citalopeam, pero tiene prolongacion del escitalopeam, tiene eficacia similar sin prolongación del (ii) pueden tenes cierto aplicabilidad adicional para melorar la agitación y comportamientos madecardos en pacientes con demencia. Aunque se consideranrelativamente tolerables, los ISRS pueden estarasociados o un assinento de las caidas y la ossepporesia. poeden tener interacciones con otros medicamentos. Además, los ISRS pueden empeorar algunos sintomas e la enfermedaci de Parkeison, como el sindiome de as piernas arquietas, los moy mientos periódicos de las extremidades y crastornos del sueño REM. Por lo tunto, si se considera necesario probar un ISRS (o cualquier etro medicamento anadepresivo), se debe otalizar la nosis más baja eficaz y se debe realizar un seguimiento continue.

Otro agente para tratar la depresión en la demencia es la trazodona, que bioquea el transportador de serotorima a dosta antidepresivas (vease el Capi ulo 7 y las leguras 7 44 y 7-45). La trazodona también dene efectos sobre los receptores de serotorima 2A y 2C, hastanina H1 y propiedades antagonistas CC1 adreneigicas (Figuras 7 44 y 7-45), lo que poede hacer que sea may sedante. A dosta bajas, la trazodona no trajas a adrenadamente la serotoria, a pero conserva ansiotras propiedades (Figura 7-46). Dado que sa trazodona hene una vida media selativamente corta

(6.8 horas), si se administra una sola vez a dia por fa muche especialmente a danta bigita, puede (nejorar e) sueno sin tener efectos dimenos, ha utilidad de ta trazodona en el gratar cento de las simumas conductuales en pacientes con demencia puede rosidamás en su capacidad de mejorar el sueño que la depresión. La trazodona también puede mejorar otros sintomas conductuales de la demencia, especialmen e en DeT pero no especialmente en la EA.

La vortiosebvia (Capitulo 7 y Figura 7-49) en particular puede mejorar la función cognitiva en la depresión, especialmente la vetatidad de procesamiento (Figura 7-50), al igual que algunos (RSN como la cadoxetina (Figura 7-29) en los ancianos con depresión. Sin embargo, estos efectos procognitivos no han sido demostrado específicamente en pucientes con demencia que treven depresión.

Afecto pseudobollar (nea y flantopatoragicos

El afecto pseudobulhar (APB) es un trastorno de la exprención emocional, concluerizado por el llunto o la risa incontrolados, que puedeo ser desproporcionados o mapropiados al contexto social. A menodo se constunde con un trastorno del hi, nos pero en ecalidad es un trastorno de la expresión del afecto, que es incoherente o desproporcionado con el humor. El APB puede acampañar a uno serie de enfermedades neurodegenerativas como la EA y otras demencias, esclerosia multiple, escletosia

El tratamiento de la depresión

puede ser inefectivo porque...

Intervenciones farmacologicas los en la os murallalias sobre los que acruan pueden naber degenerado

Intervenciones psicosociales pueden ser dificil de llevar a cabo en personas del deliciero as agricolas



lateral appotrófica, así como resión cerebra. Praematica, y ntois hipotéticamente debidas a la discopción de las redesde expressión entoctorar, inhibit un descendente, ventvelas Figuras 12-44 y 12-46B). El APB puede anitanse con la combinación de dextrometoriano y quantinos (véase la agura 7-84), presomibiemente debido a las acciones sobre los receptores de glutamato NMDA y o. El dextrometorfano combutado con guintáina o bapropion se presenta como posibie testamiento de la depresión resistente en el Capítulo 7 (Figuras 7 84 y 7-85), y más arribu, en este ca ato a como posible cratamiento de la agitación en la EA (Figura 12-48). Los agentes serotomolegicos, como los ISRS, también pseden utilizarse "fuera de ficha" para los sintomas de APB en algunos pacientes.

Apatia

La apatur, caracterizada por la disminución de la motivación y comportamiento de 👢 🙉 a obre 🔻 💎 acompañada de una menor capaco, so oca se sesemocionat, afecta al 90% de los pacientes con demencia o lo largo del curso de la enfermedad, ca opotia es, de hecho, uno de los santomas conductuajes secundários más persistentes y frecuentes de la demencia y se b., demostrado que predice el empeorantiento de la enfermedad y se añade a la carga de tos curdadores. Jado el estatus conceptual actual de la apatra como una mezcia de sintomas cognitivos y sintomas del humor, la definición de la aparia resulta complicada, ya que no solo es un sintorna de demer dia, sino tambiée un stationa de esquisofrenja (véase et Capitulo 4 subre esquisofrenja en referencia a los sintonias negativos), y de los episodios depresivos mayores, tanto unipotares como bipolares véase el Capit pio 6 sobre la depresión para ver la fai a demot vación y falta de interes).

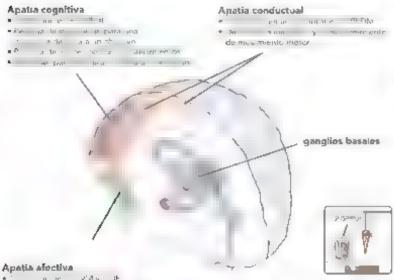
Filmodelo ABC afectivo/emocional, conductual cognitivo del aglès, Affective/emotional, Behavioral, (Lognitive) de la aparta clasifica tres tipos de aparta, que, hipotéticamente, pueden relacionarse con déficits en diferentes regiones cerebrales, art como a sus coneximpes. con jos centros de recompensa en los ganglios basales. Figura 12-51). Otra subt pulicación es:

- faira de anicianya
- falta de auceres.
- embotamiento emucional

Pero independientemente de cômo se caracterice. existe un consenso en que la falla de motivación es la base. de la opatía. La falta de motovación se asocia con:

- la falta de un compur ajmiento dirigido a un objetivo. (va sea espontáneo o en reacción al entorno).
- la falta de activadad cognitiva di rigida a un objetivo, que auele manifestarse como perdufa de intenes.
- falta de expresión entocional espontanea o reactiva, o mentido caracterizada como embotamiento emocional-

Posibles neurocircurtos y tratamiento de la apatía



Posibles neurocirculos y testaronnotes do la apostos El licitado. A fire anapatha are pre-sizes fighes on agranal space hip rited, accounts pueder amigiarse a deimin en diferer e regione de le ebro inti-Cherry as considered paster entrosde rie di rettaire la pitoglibusines CPFOL lorte ip effect all do solateia. CPFUM corter preirontal do arredui CPL 04 nini professor ventrumedial. Of coroniproviofrantar

- in in 274 y at
- Incapecidad de virlinis el contecto emocional pera guar la conducta.
- Embeterriento emocional
- Alte ación de las eleracciones sociales.

Todas estas descripciones integrar la tion mu de la lato de conductar y emprener expontancas con reactividad a entorno, a michido lo con risto de no que se observa en la agutación (vease la Tabla 12-8). La presentación chinca de la apatia a menudo dificre entre los distintos tipos de demencias, por ejemplo, la apatia afectiva es más comun en la variante conductual de la DF1 en comparación disparamérgacos como los counérgacos parecen estar implicados en los distintos tipos de apatía; por lo tanto, los posibles tratam entos incluyen agonistas de la disparama como el bapropido la levodopa y estamilantes, así como inhibidotes de la connesterasa, pero maguno está aprobado para este uso y ninguno presenta una eficacia particularmente sólida.

Una de las principales razones por las que los tarmacos atilizados para la depresión no funcionan vien es la apatia de la demencia es que la apatia noes una depresión. Es decir la culpa, la putifidad y la desesperanza, que son los sintomas característicos de la depresión (véase el capítulo 6 y la Figura 6-1). normalmente do están presentes en los pacientes conapatia en la demencia. Cuando el uso de medicamentos para la apatia en la demencia es necesario, los inhibidores ne la coltresterasa pueden ser eficaces en algunos. pacientes y se consideran de prinsera i qua en la EA, tero podrían funcionar mejor para la prevención de estos sititomas que para su tratamiento una vez que han aparecado. Además, los pacientes con DFT pueden beneficiarse más de los ISRS (por ejemplo, citalopram o escitalisprom), o IRSN.

Otros tratamientos para los síntomas conductualos de la demendia

Como se ha mencionado anteriormente y se muestra en la Tabla 12-9 exister varias opciones no farmacológicas para tratar los sistemas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia, y dados los riesgos asociados a muchos de los tratamientos farmacológicos, la faito de aprobación de muchos agentes y su relativa falta de eficacia, as intervenciones no farmacológicas deben consideranse siempre de pristiera línea. Este será también el caso incluso aunque se apruebe la printivariamenta para a pocesia en la demencia por lodas las causas, o el brex piprazol y el dextrometorfano-bupropión para la aguación o la litritación en cuenta que el dolor fiaco, la infección o la irritación

incul pueden ser la causa subvacente de cruchos se 🕟 🔻 conductuates secondarios en pacientes con demendir Al igual que los animaies domésticos o tos tuños pequeños, un paciente con denjencia puede do ser capazde expresar o describir el dolor físico que experimentapor lo tanto, depende de los medicos y cuidadores avezados en identificar y tratar las causas del dolor que pueden provocar síntomas neuropaquiót nons contola agitación y la depresión, en pacientes con demencio Si el dolor contribuye a los síptomas conductuates, los medicamentos psicot upiços pueden tener poco efecto, mientras que afiviar el origen del dolor puede ser bastante eficaz. Por ejemplo, el tratamiento con acetamisiofeno. simple (paracetamo) puede mejorar a veces la agración. Del mismo mado, bay que reconocer y abordar otros origenes modificables de sintomas conductuales (por ejempio, aburrantiento, exceso de estimulación, etc.).

RESUMEN

El tipo de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (EA) y la principal teoria de su etiologia se basa en la hipotesis de la cascada de amilloide. También se recogen aqui de manera más escueta otros tipos de demencia, como la demencia vascular la demencia. con cuerpos de Lewy, la demencia en enfermedad de Parkinson y la demencia frontatemporal, así como susdiferentes patologias, presentaciones clínicas y resultados de neurosmagen. Los nuevos craterios diagnósticos aboraproponea tres fisses para la enfermedad de Alzheimer. arantomática, deterioro cognitivo leve y demencia. Los principales estuerzos en amestigación se desmarcan de la búsqueda de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad que podrían dejenerla o incluso revertirla. interferendo en la acumulación de animoide en el cerebro ya que han fracasado en los últimos 30 años. Los principales (ratamientos actuales para la EA encluyen el tratamiento sintomático de la memoria y la cognición con los inhibidores de la culinesteraça, basados en la hipotesis cotinérgica de la amnesia, y la memantina, un a lagarista del NMDA, basado en la hipótesis del glutamato dedeterioro cognitivo. Entre los suevos tratamientos pendientes de aprobación se incluyen el antagonista SHT , pimavariserina, para el tratamiento sintomático de la psicosis relacionada con la demencia, y brexpiprazol. y dextrometoriano-bapropión para el tratamiento simománeo de la agitación en la EA

J_I y adicción

Impoissyldad y compulsividad 538

Circuitas neuronales y trastomos impulsivas-

compulsivos 539

Teoria dopaminérgica de la adicción: El circulto mesolímbico dopaminérgico como la via finai comun

de la recompansa 542

Adicciones a sustancias 544

Espinulantes 544

Nicotina 547

Alcohol 553

Hipnóticos sedantes 556

¿Opiaceos a opinides? 559

Cannabis 563

Alucinógenos 567
Empatógenos 569
Disociativos 567
¿Abusar hasta la abstinencia? 571
¿Disociación "terapéutica" alucinaciones y empatía? 574
Adicciones conductuales 575
Trastorno de ingesta compulsiva 575
Otras adicciones conductuales 575
Trastorno obsestvo-compulsivo y trastomos asociados 576
Trastornos del control de los empulsos 577

Resumen 578

La empulsividad y la compulsividad son sintomos en intersección en muchos trastornos patquiátricos. Ya hemos visto algunas condiciones con impulsividad, como la manta (Capítulo 4), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, capítulo 11), y la agitación en la demencia (Capítulo 12). Otros trasfornos en los que la impulsividad y/o la compulsividad son características fundamentales. se presentan en este capítulo. Las descripciones clinicas completas y los criterios formales para eldiagnóstico de las numerosas entidades diagnósticas. conocidas que se presentan aqui deben obtenerae por medio de la comulta de las fuentes de diagnóstico y referencia. Aqui hacemos bincapié en lo que se conoceo se hipotetiza sobre los circuitos cerebrales y los neurotransmisores que intervienen en la impulsavidad. y la compulsividad y cómo la participación de ios neurotransmisores en diversos nodos de las redes de impulsividad/compulsividad puede dar lugar a frutamientos psicolarmacológicos con éxito.

IMPULSIVIDAD Y COMPULSIVIDAD

La impulsividad puede definirse como una predispusición a reacciones rápidas e impreviatas ante estimulos internos y externos con poca consideración de las consecuencias negativas de estas reacciones. En cambio, la computavidad se define como la ejecución de un comportamiento repetitivo y disfuncional que no tiene una función adaptativa. El comportamiento compulsivo se realiza de

forma habitual o estereonpada men de acuerdo con reglas rigidas o como medio para evitar consocuencias negativas percibidas. Estos dos constructos sintomáticos pueden diferenciaise inejor por la forma en que fallan a la hora de controlar impulsos: la impulsavidad como la incapacidad para dejar de iniciar acciones, y la compulsividad como la incapacidad para dejar de iniciar acciones en cueso. Estos constructos se han considerado históricamente cumo diametralmente opuestos, asociándose la impulsavidad con la bisqueda de ricagos y la compulsavidad con la evitación del daño. En la actualidad se insiste en el becho de que ambos comparten diferentes formas de inflexibilidad cognitiva que conducen a una profunda semación de fatta de control.

Más concretamente, la impulsividad se define como una actuación sin prever las consecuencias, la falta de reflexión sobre las consecuencias de la consucta propia: la incapacidad de posponer la recompensa, con preferencia por la recompensa tamediata, a una recompensa más beneficiosa pero aplazada: la incapacidad de inhibicido motora, a menudo incurriendo en conductas de riesgo; o (menoa cientificamente) la falta de voluntad para no caer en las tentaciones y estimulos provocadores del entorno. Por otro lado, la compulsividad se define como acciones madecuadas para determinadas situaciones, pero que no obstante, persisten y que, a menudo, resultan en consecuencias no deseables. De hecho, la compulsividad se caracteriza por la incapacidad de adaptar la conducta tesa un feedbuck negativo.

Los hábitos son un tipo de compulsividad, y poede considerarse como respuestas desencadenadas

por estantatos del entorno con andependencia de a croiveniencia actual de las consecuencias de esarespuesta. Mientras que la conducta dirigida a anobjetivo esta facillada por el conocimiento y el deseo de sua consecuencias, los hábitos son controlados por estimolos externos a traves, le asociaciones est melorespuesta que se grabon en los circuitos cerebrales. mediante la repetición de la conducta y que se formas después de un entrenamiento considerable, pueden ser activados automáticamente por estimulos, y se definen por su juseraibilidad a los resultados. Dado que las acciones o rigidas a um objetivo son reta tramente exigentes a nevel cognitivo, puede per adaptativo confiar en habitos de a rutina diaria, que se pueden realizar con un minimo de activación consciente. Sin embargo, los hábitos tambiénpueden representar una perseveración desadaptativa de or the ascornic componentes de dire sos tradornos - apusoavu-compulatvos (véase Tabla 13-1).

Diea forma de ver la adicción es como un hábito muy parecido a la conducta del perco de Payloy Es decir, las conductas de bisagueda y cunstimu de arugas pueden. verse como respuestos condicionados a los estímilos condicionados de estar cerca de personas, lugares o articulos asociados o las dengas, o tener craving (ansia por el consumo) y abstimencia. Cuando se es adicto, la búsqueda y el consumo de drogus son respuestas. automáticas, arreflexivas y condicionadas que ocurrende forma casa refleja ante los estimulos condicionados, aligual que los perros de Pavloy comenzaban a salivar enrespuesta a una campana asociada a la comida. Cuando este condicionamiento estimulo-respuesta se desbocaen adicción, no cumpte con un propósito adaptacivo de iliorrar estuerzos cugnitivos en la realización de larcas. cutmarias. En cambio, el "hábito" de la adsoción a lus drogas se convierte en una forma pervenia de aprendizate: casi como si se aprendiera a tener en trastorno polipillar ju t

CIRCUITOS NEURONALES Y TRASTORNOS IMPULSIVOSCOMPULSIVOS

Se cree que la impulsividad y la compulsividad son facilitadus por componentes neoroanutómicos y neuroquímicos distantos, pero en muchos aspectos paraleios, del circuito cortico-subcortical. E guras 13-1 y 13-2). Cuando estas redes son disfuncionales, imputéticamente dan lugar a una "faita de control" de los pensamientos y conductas. En pocas palabras, la impulsividad y la compulsividad son sintomas que resultan de la dificultad del cerebro para decir "no"

¿Por qué los impulsos y las acciones compulsivas no meda i ser det maios en dive si si l'ascartos issignativans! En el Capitulo 12 se ofrece una explicación muy simplificada, que se flustra en as Figuras 12-43 y 12-44.

las chales enuestran o bien demosibilo timpolso eurocional "ascendente" o muy pou a inhibitezan contral "descendente de estas impulsas, é o la unico medad de Alzhernaet, por ejemplo, se crec que la impulsavidad que da higar a la agitacion se debe principalmente a la neurodegenerazión de los controles descendentes , véase el capitulo 12 y las Figuras 12-458 y 12-468). En el CDAH la impulsavidad, especialmente a impulsavidad enotora, se crec que se

Table 13 1 Trastomos Impulsivo-compulsivos

Adicciones a sustancias

Carmabis Nicotina Aic ibat

MILL BULL

prodes

Esrimulantes

Amunogenos

amparogener

Disociativos

Adlcciones conductuales

Tiastorno por atrai de

L'astarno del juego.

Trastomo de juego por Internet

Trastomos relacionados con el trastomo obsesivocompulsivo

Trastorno obsesivo-compulsivo

Trastorno dismórfico corporal

Incatilonimia

Hurgar en la piel

Acaparamiento

Compras

Hippcondua

Somatización

Trastomos del control de los impulsos

Agitación en la enfermedad de Alchemez Impulsividad motora y conductival en el TOAH Trastomos del estado de animo

Conductas provocadoras en la manta

Trastomo de desregulación del humar disruptivo Piromania

h ship

. 4111-4

Tastorno hipeisexual

rastornos de espectro autista

Si adrome de Fourette y trastornos por tics

Trastomos de movimientos estereotipados

Trastorno limite de la personalidad

Autolesiones y comportamientos parasulcidas

Trastomo de la conducta

Trastorno antisociai de la personalidad

Trastorno negativista desaliante amorno esplosivo intermilente

Ayre . . .





Impulsividad y recompensa

Computsividad e Inhibición de la respuesta motora





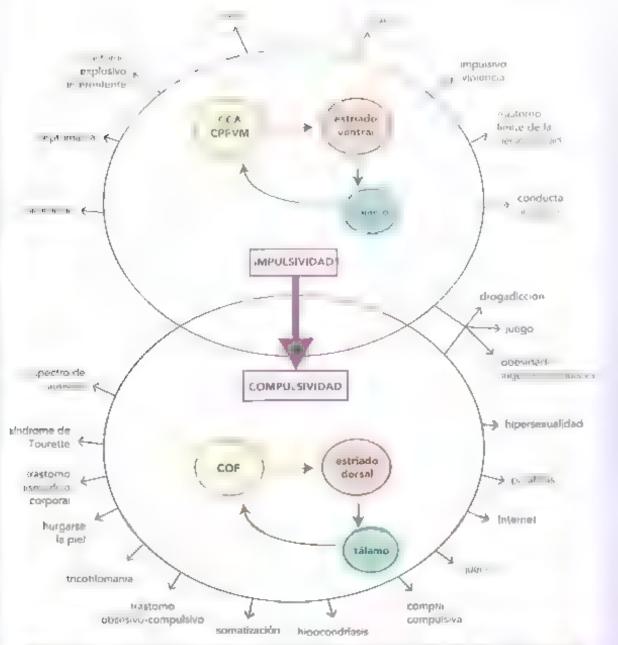
Character de impolementad y recomponess. Et a protogo et la composition de la composition del la composition de la composition de la composition de la composition del la composition de la comp

Figure 13.7 Circulto de compulsividad e inhibición de ta respuesta motora. El circulto "accendente" que dirige la Compulsividad (mostrado en rosa) tiene prespeciones desde el estriado dorsin al tutavio, desde el titamo al cortos orbitolismos (COF) y desde el COF de vielta al estrudo donal. Este circulto de l'altitut motor el color de la latituda donal este como como COF pares su el titamo ad inhibición de respuesta descendente el resolución o quede seturado por la actividad desde el estrado dosal, puede originarse una conducta compulsiva.

debe a remisor of elector one regropping a seguriade controles corticales descendentes (véase el Capítulo ally les Figuras 11-17 e 11-21). En una amplia variedad de otros trastornos que se comentan a contunuación, el problema puede estar en cuarquier punto de doscircuitos corticoestriatales paralelos, concretamente, de dos nodos estriatales (uno impulsivo y el otro compulsivo), que impulsão estas conductas, o en dos nodos corticales prefronteles correspondientes, que los frenan (Figuras 13-1 y 13-2). El solapamiento entre estas dos redes paralelas existe de tal forma que un problema en el circuito impulsivo puede derivar en un problema. en el circuito compulsivo y viceversa, lo que da lugar- a. concepto de "trasfornos impulsivos-compulsivos", todos los cuales tienen este ambito sintomático una de aus características principales. Estas condiciones paquiàtricas incorporan una amplia gamo de trastornos, desde el trasturno obsesivo-compulsivo (TOC) hastalas adicciones, y otros muchos (Tabla 13-1). Aunque hay multiples ámbitos sintomáticos importantes en estas condiciones que distinguen a unos de otros, todos pueden estar refacionados con la impulsividad y/o sa compulsavidad desordenadas, y es el ámbito comón de su psicopatología lo que aqui abordamos.

Neuroanatómicamente, la impulsividad y la compolaividad se muestran con etreuitos neuronaies diferentes: la impulsividad como el sistema de aprendizaje

de acción-resultado ventralmente dependiente (Figura 13-1) y la computsividad como un sistema de hábitos, que es dorial (Figura 13-2). Muchas conductos emptezan como impulsos en el circaito ventral de recon pensa y motivación (Figura 13-1). Con el tiempo. site in the ground feet as the man in gran dorsaimente (Figura 13-2) debido a una sacesión de neuroadaptaciones y neuroplasticidad que se basa en el satema de hábitos por medio del cual un acto empusivo 6nalmente se vuelve compulsivo (Figuras 13-2 y 13-3). Este proceso natural puede tener un valor. adaptativo en la vida cotidiana, liberando el cerebro parti dedicar sua esfuerzoa a actividades novedosas y cognitioamente exigentes. Sin embargo, cuando desbuca hipotéticamente en una pléyade de trastornos priquiátricos (Tabla 13-1), el objetivo es detener o mvertir esa espiral de información desde el circuito. neuronal impulsivo al circuito dei "hábito" compulsivo. Dosp acracia un le hay rela malhirit priche ratainne desde alta eficacio pera los trastornos ampulsavoscompulsivos. En el Capítulo 11 hemos abordado los tratamientos eficaçes para el TDAH, y para ja agitación en la enfermedad de Alzheimer, en el Capitulo 12. Aquirevisamos la neurobiologia hipotéticamente compartida de muchos otros trastornos impulsivos-compulsivos y discuttremos los tratamientos disponibles para algunos de estos trastornos

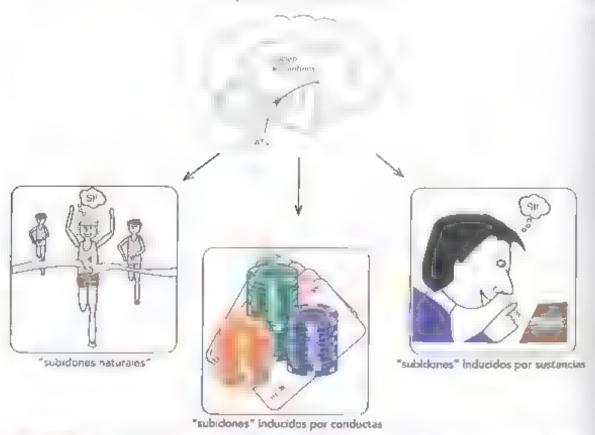


Consciuse de pestorno ampulsarios compalisavos la impulsavidad y la coltigida vadar se objervar en ana a in mismos compalisavos la impulsavidad y la coltigida vadar se objervar en ana a in mismos de predire de como a consciusa de contra de contra

da la recompensa

the first of the second of the

Recompensa: vía mesolimbica de DA

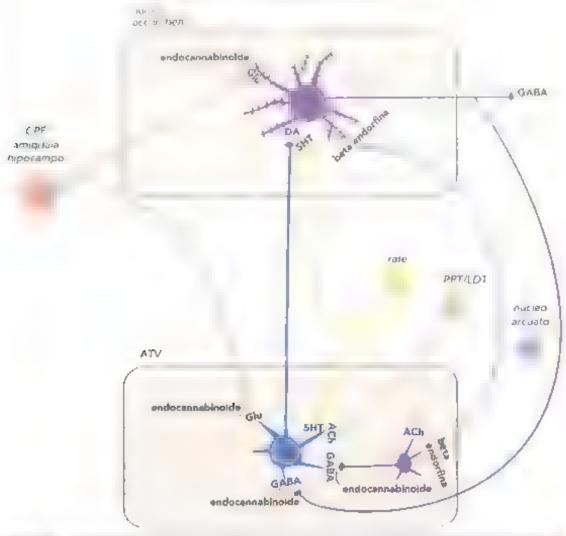


ir iii. 4 La depamine es fundamental para la ricompensa. La depamina (DA 1/a sido reconocido desde hace mucho como el alter principal en la regulación del efudizo y la ricompensa. Especificamente la via mesoi imbica desde el area regisente ventra. ATV al nocleo as imbien parone se incina para la ocompensa la sucuención de recompensa natività folho mantio doglos o instruirar (lo unit unera cometo priedar per vista las apido y se las disumento de PA en la via mesolimbra la la tentra in tambián anciento nova el vida de DA en la via recombina. De Aecho, as o ogas de abuso a menudo alementan la deponitina de ulta manera mas explosivo y placementa de la que ocurre naturalmente.

Los amuta o entendas de intornación a la via mesolusoica que media essos "notidones naturales". incluyen in "farmacia" inas increible de sistancias que se producen natura, menter desde la propia morfina/ heroma cerebral (endorfinas), la proeta marihuma cerebral (anandamida), la propia nicotina cerebral facetilcolinal, hasta la peopla cocaina y anfetamina.

cerebral (la dopumina en si misma). Figura 13-5) Ast, se formo la idea de que todas las drogas de abuso asi como intuchas conductas siniladaptid vaa como el juego, los atracones, el uso de internet tienen una via fina, comun de provocar placer. Esto sucede al provocar la liberación de dapamana en la víamesaumbica de una manera que a menodo es

Regulación de la recompensa mesolimbica por los neurotransmisores



La requisción de la recompanta mesolimbica por los neurolitationistica. Se crea dua la via tima como: de la recompanta en el nomato es la via dopamine gra mesolmitar la Esta y a es moderada por machas sustano las naturales en el ceretiro para entregar el referergo nomia: a las conduciais acaptativas, como como: beber el seva y producir entonces los "subidones naturales", como sem en pregras de alegras o regras. Estas em adas de neurón anstrusores a listema de la foi ompensa en unen a modimarbie oina del proposition on the state of the second of th al as Eustrume oraș dringas de abuso ostrotrop cas que se dan est a tratulateza se saltan los hetros ansmisotes del propio de ebio y estimular di estamente lo recuptores de ceren i on el sistema de la recomper se causarido a libitration de dopamina y un chinat estificial consequente. Ass, et alcohol. los opias e los elles lles estamas las financiatas en transcribe en section el mess las figuratas es sectiones sos aluçinógenos y la nicotina éfectari a éste sistema duprimmergico inesolimítico

mas explosiva y placentera que la que se produce. outainsomente. En esta formissional lai sustancias astrinacològicas esquivan a los neurotra ismismes propins del cesebro y estantulan directamente a los propios receptores de estas mismas sustancias, provocando que se libere dopamina. Dado que el cerebro ya attaza: neurotransmisores que se asemejan a las drogas de abuso, no es necesario obtener la recompensa de forma natural, ya que se puede consegure uno recompensa mucho masntensa a corto plazo y a demanda de una droga de abuso. que de un sutudon con el sistema matura, del cerebro. Sin embargo, a diferencia de un subidón natural, ona recompensa inducida por una droga puede iniciar la diabólica gucesión de neujoadaptación a la formación de habitos.

ADICCIONES A SUSTANCIAS

La adjeción es una enfermedad nomble. Lo que empreza como ona diversión y una mayor liberación de dopamina. en es estriado ventral con una mayor actividad del cortex. emguado anterior (CCA) y recompensa termina con ellugar de control en el circuito dei hábito como un impulso

He has address at one a best observable or an expensive drogas, que resulta prácticamente irresistible. Dado que actualmente se descunoce qué inecarasmos de trata, mento. pueden suprimir el circuito perverso del hábito que toma. el mando sobre el contros de la conducta en el adicto, los fratamientos para la adicción son escasos y puco eficaces. Lo que se necesita son tratamientos capaces de arrebatarle. el control si circuito del hábito y devolverio al control voluntacio, tal vez mediante neuroplasticidad que invierta. la ringración del controt dorsal a ventral, donde las cosas. empezaron antes de la adicción.

Una vez adicto, el cerebro ya no es recompensado. principa mente por la droga en sí, sino también por la anticipación de la droga y su recompensa. Esto genera comportamientos computaivos de búsqueda de drugas. que son en si mismos gratificantes. Es decir, algunos estudios augieren que las neuronas dopaminergicas que termanan en el estrudo ventra: (Figura 13-1) realmente de hecho dejan de responder al reforzador primario (es decir, tomar la droga, comer la comida, apostar en el juego) y en su lugar las neuronus dopominérgicas que termisan en el estriado dorsal (Figura 13-2) comienzana responder a los estimulos condicionados (por ejemplo, manejar la jeringa de hezoina, sentir la pipa de crack en la muno, entrar en el casino) antes de que se consuma la droga. Dado que la búsqueda y el consumo de taga e nor entenois na pairs in su ne molivacionales, cuando se es adicto, esto explica la excitación y motivación del sujeto adicto cuando busca conseguar drogas, pero se muestro retraido y apatiçocuando se expone a actividades no relacionadas cuilas drogas. Cuando el abuso de drogas alcanza esta fase

de con putavidad, es clara nente una perseverança. maladaptativa de la conducta - un hábito y una respuesta. condit, coada paviornana, y ya no se trata simplemente de ona travesura o de ceder a la fentación.

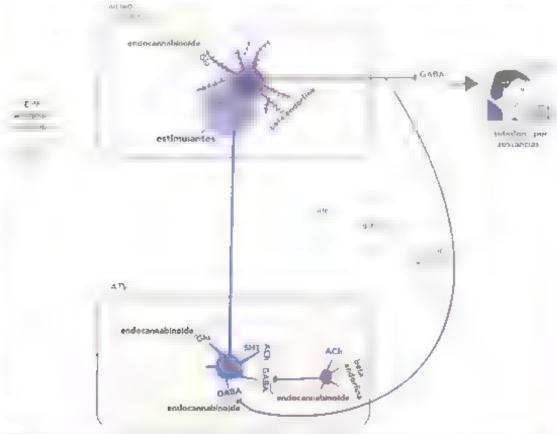
E. E. Hande

Los estimulantes como agentes terapeuticos han sadotratados en el Capitulo 11 sobre el tratamiento del FDAPL Para el tratamiento optimizado del TDAH. la dosts de estatualantes es cuidadosamente controlada. para stiministrar reveles constantes del fàmiliaco dentro de un rango terapéntico definido (veise el Capitulo 11 y at the special sections.

tonica de doparaina (Figura 11-33) para optimizar los. efectos terapéuticos del TOAH Por otro lado, estos missios estunulantes también pueden utilizarse como drogas de aboso cambiando la doses y la vía de administración para amplificar la activación departiméntica fasses y, por tanto. sus efectos de refuerzo (Figura 11-35). Aunque se cree que las acciones terapétiticas de los estiminantes se dirigenal cristex prefronta-para aumentar la neutotransmisson. de noradrenalina y dopantina, a niveles moderados. de ocupación del transportador de dopomina (TDA) y de nomdresalina (NAT) (Figura 1): 26), los efectos de refuerzo y obuso de los estimulantes se producen estando los TDA del circuito de recompensa mesolimbico son repent namente disparados y se bluqueso masivamente. (Figure 13-6).

La velocidad con que una droga entra es el cerebro. dicta el grado de "subulón" subjetivo (Figura 13-7). Estotambién se comentó en el Capítulo 1, como una de las propiedades del "musterioso TDA" Esta sensibilidad del TDA a la forma en que se activa, probablemente explicapor que tos estimulantes de los que se obusa no suelenorgenitse por via oral sino que se anhalan, se estufan, o se inyectan, entrando así en el cerebro de un modo repentino y explosivo, para optomizar są naturateza reforządora. La absorción oral reduce las propiedades de refuerzo de los estimulantes porque la velocidad de entrada en el cerebro. es considerablemente más lenta por el proceso de absorción. gustrointestinal. La cocatra ni siquiera es activa oralmentepor lo que los consumidores han aprendido a lo largo del tiempo a torsurla intranasalmente, de modo que sa drogaentra rápidamente en el cerebro, directamente, sin pasar por el higado y por tanto con un unicio de acción más rápido uncluso que con la administración intravenosa. La formaenis rápida y consistente de llevar las sustancias hosta el cerebro es frantandolas (cuando son compatibles con estavia de administración, ya que esto evito el metabolismo de primer paso por el higado y es como si se administrara la droga mediante bolo astrancierial/intracarotida via absonción trimediata a lo largo de la extensa área del polimón. Coanto más rápido entre la droga en el cerebro, mas (uertes son sus efectos de refuerzo (Figura 13-7), probablemente porque esta forma de administración desencadena una activación fásica,

Acciones de los estimulantes en el circuito dopam nero co mesclimbico.



Acciones de los estimulantes en el circuito depensinérgico naccimbres, de efectos de nituerzo y el patencial de abusto de los estimulantes se produces cuando se aloquean las transportadore, de depensia (TDA) en el circuito mesolímbico de recompensa, lo que provoca un sumento fásico de recompensa, lo que provoca un sumento fásico de la departida (DA) en el nucleo accumbens.

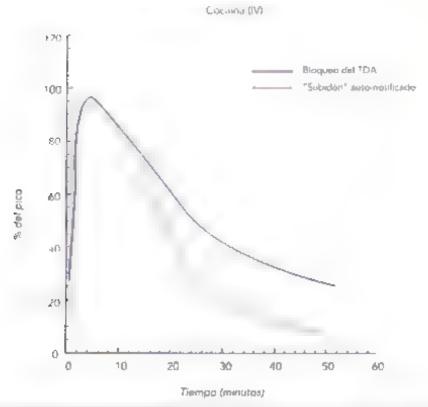
el tipo asociado con la recompensa (ver Capítulo 11 y Pigura 11-35).

La anfetamina, ja metantetamina y ja cocaina sam inhibidores del TDA y del NAT. La cocaina también inhibidores del TDA y del NAT. La cocaina también inhibidores del TDA y del NAT. La cocaina también inhibidores del TDA, y estambién qui anexa su aviana, a cua el propiro Fornido, a mecho para aviana, a suavizar el dotor de su cancer de inaridibida y hoca. También inido baber aprovecinado da segunda propiedad de la dirigia que es para del restricta. Veriant aviana y la companión del 10 A la pientos del a recapitación del lopariona en el 10 A la pientos por un un sobasta que la recapita son a midienda por que a regales escriptazana por la computación del documenta documenta a computación del documenta por que es escriptazana por la computación del documenta propiesa mesma.

Altas dosis de estimulantes pueden provocar semblores, labilidas, emociona-inquietad, rritabilidad, pánico y conducta estereutipada repetitiva. A dosis repetitivas, nelaso más altas, los

estimulantes paeden inducir paranous y alucinaciones. que se asemeian a la esqui totrerial der Capitale a y Figures 4-14 a 4-16) con Impertensión, raquicardor arri abilidad ventricular, hipertermia y depresión respiratoria in su regionis, sos est mina nessuede - vievo at fallo cardiaco agado, apoptena y compilsiones in citatapo abres de este aportes puede ser progresivo (Figura 13-8). Las dosts torciales de estimolantes que causan una activación fásica placentera de la dopansina (Figura .3-8A) dan lugar a un condicionamiento de recompenso y adicción con el uso crónico, provocando el craving entre las dosas de estimulantes y la activación tónica. residual de la dopamina con una faita de activación. dopaminérgica fásica placentera "Figura 13-8B). Una yez que se ha creado la adicción, se necesitan dosas cada vez más altas de estimulantes para conseguir los efectos placenteros de la activación dopaminérgica.

Dopamina, farmacocinetica y efectos de refuerzo



Popamine, farmacocinética y efectos de refuerzo El uso agudo de uma droga causa liberarcen de dopamine (OA en que estrado. Sin embargo, el efecto de refuerzo de la droga está en gran medida determinado no solo nor presentira de DA por la minér por la lasta de aumento de DA por la cividad de la droga en a y são del recebiro por la lasta de aumento de DA en el causado por decidad de abase que effecto el la Alleghea de lo parentra. TOA un autorior o regio o y ampero de DA en el causado por drogas de abase que de capitado el la Alleghea de al curá far sa relaçidade con el la Aporte de infolhar de cobre el competica y asternida a una de capitado de la droga dependo de la via de administración non administración otraveltos el indicación que produce la absorbión may la fartira droga dependo de la utilidade con indicación de administración de del la facilidade de la utilidade de la sucientidade de la facilidade de la utilidade de la sucientidade de la seguir sus informa escribino de abase que en diferentes y valores de veloridades.

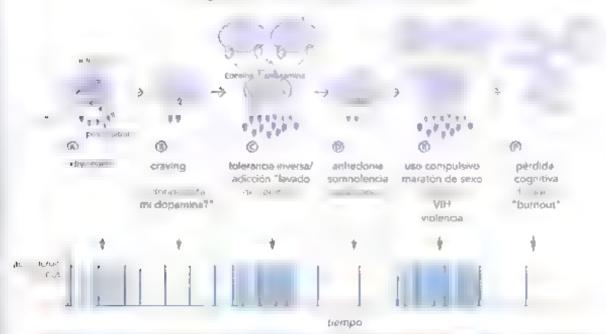
fástes (Figura 13-8C). Desgraciadamente, cuanto más alto es el subidón, más bajo es el bajón, y entre doses de estimulantes, es individuo experimentano solo la unsencia de subidón, sino también sintomas de abstinencia como la somnojencia y la anhedonia (Figura 13-8D). El esfuerzo por combatar la abstinencia, junto can la formación de un bábito. conduce a un consumo compulsivo y, en última instancia, a un comportamiento peligroso con el fui de asegurar el suministro de droga (Figura 13-8E). Por últiros, puede haber cambios duraderos, si no frzeversibles, en neuronas dopaminérgicas, incluida ra pérdida a largo plazo de los piveles de dopamina y la degeneración asonal, un estado que clinicamente y hat dogleamente se denomina conveniente mente "burnout" o quemado (Figura 13-8F).

Estimulantes atípicos

Las "sales de baño" son una forma de estimulante. Su nombre se debe a los esfuerzos por disfrazar estos estimulantes abusables como sales de Epsom comunes que se utilizan para el baño, con un errane similar en forma de polvos, gránulos o cristajes blancos o de colores, pero muy diferentes qui micamente. Las sales de baño a menudo están etiquetadas como "no aptas para el consumo bumano" en un intento de confusión con las sales de Epsom y así poder eludir las leyes de prohíbición de estanetacientes.

Las denominadas "sales de baño" son estimicantes sintéticos que suelen incurporar el ingrediente activo metilenodioxipirovalerona (MDPV) aunque sumbién pueden contener mefedenna o metilena.

Progresion del abuso de estimulantes



Progresión del abuso de estimistantes. A Las de estimistados como la metanfolamina y la colidada o invocan una tiberación de li spanima graceritara (B. Con el uso crácico, el condecidaminante de la recompensa provincia de consumo o la contrata de la contrata de

También se los conoce como "abono para plantas" y al igua, que otros estimulantes, pueden tener efectos de refuerzo pero también causar agitación, paramoia, alucinaciones, conducta suicida y dolor toracico.

Los inhalantes podrian ser considerados como estimulantes atipicos por ser liberadores, directos de Jopamina en el múcico accumbens. La inhalación de numos «"huffing" en inglés- de sustancias como el totueno, que se enquentra en el disolvente de piraura, ios rotusadores, el pegamento, varios aerosoles, e incluso e) freón de los aires acondicionados, puede causar una sensación similar a la intoxicación por alcohol, copmareos, aturdizmiento y desanhibición, también puede sausar problemas de juicie y posiblemente alucinaciones. La inhalación protongada puede cansar depresión pérdida de peso y duños cerebrales. También puede ser peligrosa a corto plazo, ya que puede provocar la muerte subita por parada cardiaca, aspiración o asfixta. El freón, en particular, puede causar estos efectos y también puede congelar los pulmones, por la que es extremadamente peligroso. Las sustancias que se inhalan no aparecen en las pruebas de detección de drogas.

Tratamiento de la adicción a los estimulantes

Lamentablemente, en lo actualidad no exister tratamientos farmacologicos aprobados para los adictos a los estimulantes, ya que muchas terapias relacionadas con la doparama y la serotomia han fracasado. En el futuro, podría haber una vacuna contra la cocaína que elimine la droga antes de que llegue al cerebro, de modo que no existas ios efectos de refuerzo que acumpañan a la angesta de la droga.

Nicotica

¿Como de frecuente es fumar en la práctica de la psecofarmacología clínica? Algunas estimaciones indican que más de la mitad de todos los eigarrillos son ansumidos por pacientes con un trastorno psiquiátrico con arrente que temar esta comorbandar más frecuente entre los pacientes con trastorno mestas grave. Se calcula que en torno al 16-20% de la población general fuma (en Estados Unidos), aproximadamente el 25% de las personas que visitan al médico genera, fuma regularmente, pero que un 40-50% de los pacientes sometidos a alguna práctica psicofarmacológica fuma, incluyendo un 60-85% de los pacientes con TDAH,

esquizofrema y trastozno bipolac. Desaforturadamente, en la practica de la salud mer al a mennido no se recogedelibilimente la bistorio sobre hilato ratsionico fit seregistra como uno de los diagnósticos para funtigiotes. Solo el 10% aproximadamente de los (amadores comunican que se les haya ofrecido tratamiento de forma proactiva por parte de los psicofarmacologos u-

La montina actua directamente sobre los receptores colinérgicos de nicotina en los circuitos de la recompensa. (Figura . 3-9). En el capítulo 12 se expuean las neuronas colinérgique y el neurotransmisor ace ilcoloy se dustra en las Figuras 12-24 a la 12-32. 🕝 👊 👵 2-28 illustra los receptores de nucotina, Existen varios subtipos principales de receptores de atostina conpresencia en el cerebro. El receptor nicotinico ot, en las neuronas postsacioticas dei córtea pretroctal podría estarrelacionado con las acciones pro-cognitivas y de alecta.

mental de la nicultua, pero no con las acciones adictivas.

Es el subtipo (x [b] (comentado aquí e illustrado) en la Figura 13-9) el que sería más relevante para el tabaquesmo y la adicción a la necotina. En decir las acciones de la nicutina en los receptores postsanápticas. de nicotino or fl. directamente sobre las neuronas DA del área tegmental ventral (ATV) son las que estánteóricamente ligadas a la adicción (Figura 13-9). La nicolina también activa indirectamente la oberación de dopamina desde el ATV mediante la activación de los receptores presinápticos nicotínicos en las neuronas glutamatergicas, lo que causa la aberación de glotamato y, a su vez, la liberación de DA (Figure 13-9). La aucutina también parece. desensibilizar a los receptores postsinápticos α β. en las interneusonas inhibitorias GABAérgicas en el área tegmental ventral (ATV), lo que también llevaindirectamente a la aberación de DA en el núcleo. accumbens mediante la desinhibición de las neuronas. dopaminėrgicias metallimbicas (Figura 13-9).

Los receptores questimens α, β , se adaptan a la iberación pulsatil crónica intermitente de nicotina de with a margin wall caudio term is a fidecir, micialmente, los receptores a B, en el estado de reposo se abren por la administración de nicotiga, que lleva a la aberación de dopare na y el refuerzo, el placer y la recompensa (Figura 13-10A). Quando se termina el cigarrillo, estos receptores se desensibi, lgan, de forma que no pueden funcionar temporalmente reaccionando a la acetilcolina o a la nicotina (Figura 13-10A). En términos de obtesior alguna recompensa adicional, uno podriadejar de fumar en este punto. Una ameresante pregunta es guanto dura la desensibilización de los receptores de micolina? La respuesta parece sen aproximadamente io que dura inhalar todas las caladas de un rigarrillo. estandar y consumirlo. Por tanto, la longitud de un cigarro no es meramente una casualidad. Acortario no

maximiza el placer, atargarlo es un gasto, puesto que los receptores estarán todos desensidalizados en cualquier. kaso logura "ThOA

El problema para el nurador es que cuando los receptores le resensibilizan a su estado de reposo, surgen las ansins (craying) y la absturencia debido a iafalta de liberación de más dopanina (Figura 13-10A). Otra cuestión interesante en ¿cuanto se tarda en resensibilizar los receptores de recotina? La resouentaparece ser aproximadamente el tiempo que tarda un cumador entre dos cigarrillos. Para un fumador medio. que consonie un paquete al dia y que está despiecto "6horas, esto supondría 45 minutos, lo que posiblemente explica por que hay 20 cigarrillos en un paquete (lo suficiente para que un famador medio mantenga gas receptores de ricolina completamente desensibilizados durante todo el dia).

Mantener mactivas tado el tiempo a los receptores. de mentana mediante su desensibilización neva a las neuronas a intentar superas esta falta de 🕟 entoractivos regulando al alza el numero de receptores. (Figure 13-10B) Eso, sin embargo, es emitil, poesto que la nicotina los desensibiliza a todos la siguiente vez. que se fuma un cigarro (Pigura 13-10C). Además, estoregulación al alta es resimente autodestructiva, puesto que suve para ampidicar el craving que ocurre cuando. P. Col. Sept. 1 less situly lines a science.

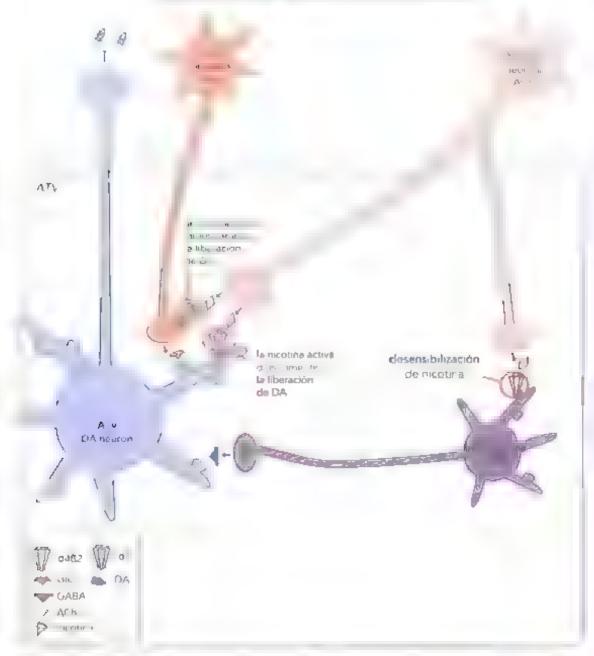
reposo (Figura 13-10C).

Desde el punto de vista de los receptores, el objetivo de fumar es desensibilizar todos los receptores. nicotinicos ex B., conseguir la máxima liberación de DA y prevenir el craving. Los escaneres con tomografía por emusión de positrones (PET) de los receptores a B en fumadores humanos confirman que los receptores nicol: nicos están expuestos a la suficiente nicotina para que la duración de cada cigarrillo cumpla esto. El craving parece aniciame al primer signo de la resensibilización. de los receptores de nicotina. Por eso lo peor de la resensibilización de los receptores es el craving. Lo mejor desde el punto de vista del fumador es que cuando el . receptor se resensibiliza està disponible para liberardopament y causar placer o eliminar las ansias y la absanencia de nuevo.

fratemiento de la adicción a la nicotina.

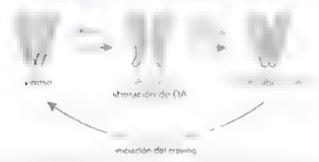
Tratar la dependencia a la nicotina no es fácil. Hay evidencias de que la adicción a la mostina comienza con el praner cigarrillo, en animales de experimentación se observan signos persisteates un mes después de la primera dosis (ej., activación del cortex cingulado anterior durante este tiempo tras una sola dusis) El craving empreza durante el primer mes de administración repetida. Quizá es más problemático el hallazgo dei "aprendizate diabótico" que se produce. en el consumo de cualquier tipo de sastancia de abuso,

Detalle de las acciones de la nicotina.

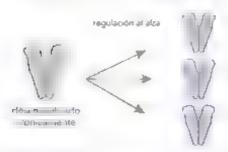


Accounts de se nicolina dia nicolina inica directamente la iberación de doparmo a orio muito o elegando de la nicolina di la productiva de elegando de la productiva de la del la productiva de la productiva del la p

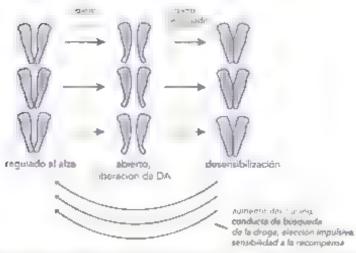
Refuerzo y receptores nicotinicos a482



Adaptación de los receptores nicotínicos o482



Adicción y 5482



Fine PO Emborto y receptores accolinaçõe a fin. A, En estada de renova fos receptores accolinação estan de caractera e de contra e contra

naturda ia introtina, y que puede ser may duradera umi vet que la esposición se ha suspendido. Algunas evidencias sugreren que estos cumbios perduran todala vida en forma de "memoria molecular" a la nicolina. incluso en exfirmadores que han permanecido durante mucho tiempo en abstinencia. Uno de los primeros ngentes que han probado su efectividad con éxito es la n - la ment na, peru con una via de ad municición diferente a la inhalación fumada: chicles, pastidas, espráis nasales, inhaiadores, y parches transderinicos. La meración de osculina por estas atras rutas no produce ns altos niveles ni los picos pulsátiles que son liberados al cerebre a, fumar, así que no son enuy reforradoras, la, como explicamos en relación a la administración de estimulantes (Figura 13-7). Sin embargo, liberaciones alternativas de nicotina pueden ayudar a reducir lasansias debido a una cantidad constable de nicul. Inque es liberada y presumiblemente desensibilista. un importante numero de receptores mentanicos resensibilizados y con crassa,

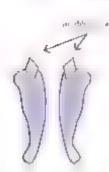
Otro tratamiento para la dependencia de la motima es el agonista nicotinico parcial (ANP) vareniclina un agonista parcial selectivo del receptor nicotinico de acetificonna of \$\textit{D}\$, (Figura 13-11 y 13-12). La Figura 3-11 contrasta el efecto de ios agonistas nicotinicos parciales (ANP) con los agonistas nicotinicos comptetos y con antagonistas nicotinicos en los canales catiónicos asociados a los receptores colinérgicos nicotinicos. Los agonistas nicotinicos totales incluyen la acetificolina, un agonista total de acción corta, y la ricotina, un agonista total de acción targa. Estos abren el cana, total y frecuentemente (Figura 13-11, a la izquierda). En contraste, los antagonistas nicotinicos estabilizan el canal en estado cerrodo pero no desensibuaran estos receptores Figura 13-11, a la derecha). Los ANP estabilizan los

se desensibilizan y donde se abren menos frecoententente que con un agomsta tota, pero más frecuentemente que con un antagorista (Figura 13-1), en el mo-

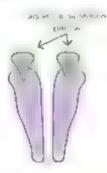
¿Cómo de adictivo es el tabaco y hasta qué puero funcionan los agonistas nicolinicos parciales para deint de fusiar? Alrededor de dos tercios de fusiadores quiere deprio, un tercio io intenta, pero solo un 2% 3% lo consigue. De todas las sustancias de abuso, algunos estudios muestran que el tabaco tiene la mayor probabilidad de causar aependencia cuando se haorobado al menos una vez. Podria decuse entonces, eme la atcotina es la sustancia conocida más adictiva. La buena noticia est que el ANP varenschina triplica o cuadriphea los porcentajes de abandono al mes, a los-6 meses y al año comporados con el placebo. La maisnoucia es que eso significa que aproximadamente tobo el 10% de jumadores que tomen vareniclina mantendrán su abst pencia un año después. A muchos de esps pacientes se les geescribe varentelina solo durante 12 semanas, lo que puede ser un periodo de tiempo demasiado cortopara ana efectividad máxima.

Otra estrategia de tratamiento para dejar de fumar es intentar reducir el craving que ocurre durante la abstinencia potenciando la dopamina con el inhibidor de la recuptación de dopamina y noradrenalina (IRDN) hupropiún (ver capítulo 7, Figuras 7-34 a 7-36). La idea es devolver algo de la dopamina descendente a los "anissonas" receptores postsinápticos D2 en el núcleo accumbens mientras se respustan a la falla de su dopamina "fija" desde la reciente abstinencia de nicotina (Figura 13-13). Así, mientras se fuma, la dopamina es liberada telizmente en el núcleo accumbens a ciusa de la acción de la nicotina en los receptores ci. β, de las neuronas dopaminérgicas en el ATV (mostradas

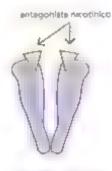
Acciones moleculares de un agonista nicotínico parcial



agomsta recotinico completo: carsel fracuentemente abrerio



agonista nicotinico parcial (ANP) estabiliza fos canalles en un estado abiento con menor frecuencia, no desensibilizado

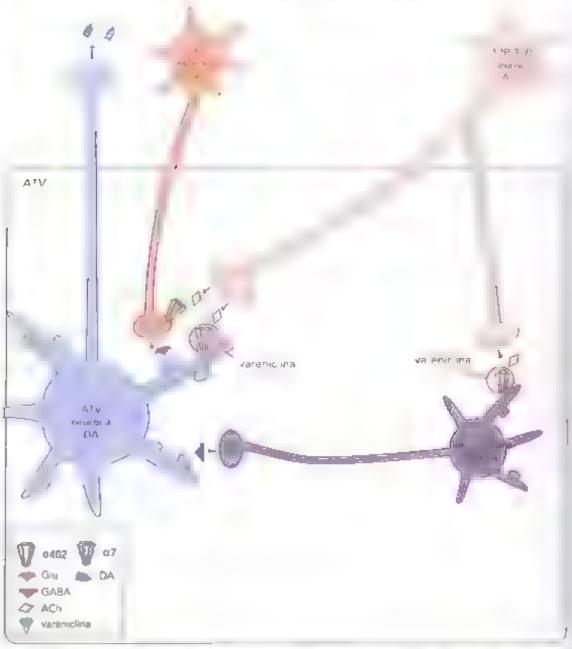


mitation in the information in t

Figure 13-11 Acciones mojeculares de un econista recotineco parceal de agoriistas supplies. de os en optours agfill come or appearing y a lincoln a proviou an que tos canatos in abran fre uentements in the dail Por e contract to all day to in the esperacoptoies insignabiligan en un es ado cerrado las que no priedire lluga la despited also dele ha Los augraphias for aces of statulos ANP) establitran os canales er in exuan atolimedia provocando ose se Abrah, on ingly size alembinate of an un agonis a total pervicon mayor recognida, de tilhan апрадолька физинфіо



Acciones de la vareniclina sobre los circuitos de recompensa



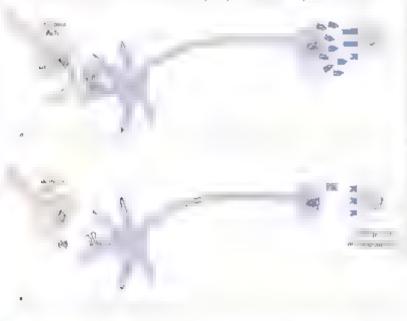
Fine the case actions shallo yetensished do not circuitos de incompérés. In varencima estur againsta antenimo o parmai pálvifo soferios para el luburpo de exeptor y Finando a varinar maria, interior a remporte motor o segmenta ventral ATV cesabiliza nos de disparantes. De fos reuronas del giúlamantó o y 35 eté neurolas del GABA en él urea regimenta ventral ATV cesabiliza nos canales en la escada informedia dos costralas métros fe neurolas de que se producir a le limera a motoria. Así puede redicir la liniar indicatoria, artiste la unidade a un se producir a si un sur ente interior a compotar en a no contrala así entenios algo de negrot approvio.

en la Frenca 13-13A). En el proceso de abandono del tabaco, los receptores de nicot na resensibaczados. Jejan de recibis micotina y se produce el graving. debido a la ansencia de liberación de doparama en el núcleo accumbeus ("¡donde está ent apparama?" Figura 13-13B). Coando el (R.3N bupropión es admenstrado, teoricamente se libera un poco de DA en el núcleo accumbens, baciendo menor el craving peronormalmente sun eliminarlo (Rigira 13-13C). Hasta que punto es efectivo el hupropión para dejar de funtar? La stopes soon at the telepant of her oppore in the aproximadomente de la varenichia. La , i abandono de la nicotina con rutas de assantación acernativas como los parches transférmicos es similar a la del bupropion. Las nuevas estrategias papa et cratamiento de la adicción mo ayen la investigación de vacuosa nicotímicas y otros agentes nicolánicos connergious de acción directa.

2. 334

En et caso del pantor Vincent Van Gogh, reconnerdoalcohòneo, hay quien especula que se estabaautomedicando so trasturno impular de este modo. una sdea reforzada por esta explicación. "Sa la tormenta interior resper a demasiado fuerte. Votambien bebo faerte para atordirme" El alcohol puede attardir pero no trata los trasformos psiguiatricos de hurma adaptativa a largo plaza. Desafortunaciamente, rauchos alcoholicos que tienen trastornos psugnistricus epimorbigos contintiga antomiedicandose con alcohol en vez de buscar un tratamiento y recibir un agente psicolarmacológico más apropiado. Ademas de la frecuente comorbididad con trastornos prognitifricos, se estuna que el 85% de los alcoholicos. tambiés funat. Machos alcohor cos también abusan de otras drogas, incluyendo benzodiazegunas, maribuana, opinides y otros.

Mecanismo de acción de hupropion para de ar de fumar



IRME

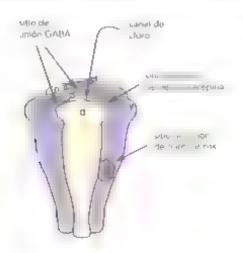
Менально безания dr. bupropitre para Jujar tu forqui. A ty 4 minds no an resource in siliciano a de forma finale (circi in il dia libia opari ci ne il ova the researchers and Transports direct most? He suit bare. receptore. Ilmbours de doparana. core dual fil an term of figures a little de comfunda a registe es unter acquiste funda a registe es unter acquiste es un casa de la cas new or the real to a table or enduces Acres og yla folgse algunas, laman. ataque de nicolma. C. Una escalegia the term para - other eller or my durante las primeras etapas el dejer de dinal el eparti di polo te ni ili pia dopartina bingi eanno la ecaptosion de terror any a sovente en el or work and he april Aunque no para vera el como la nicernal mitigii la aristmentria y puede haceria mas die ablo

Augque todavia los cuesta entender cómo ejerce. reasmente el alcohol sus acciones psicotropicas, adavojoji excesivamente simplificada de su mecanismo de acción es que aumenta la anhibición en las sinapsis de t ABA (deidu y-arsmoboltereo) y reduce la excitación en las siraceas de glatamato. La acción del alcohor en las smapsis GABA hipotéticamente aumentala liberación de GARA mediante el bloqueo de los recepto es GABAB ofesinápticos y famicos overtiante la modulación a oster ca mis ma de aos rece mises GARAA postsanapticos, especialmente los que contienen subunidades à que responden a los esternides neuroactivos pero no a las benzodiacepanas (Figuras

13-24 y 13-15). Los receptores GABAA no sensibles a as benzodiscepinas que contænen submitdades δ. se analizaro en el Capataro 7 y se flustram en la Figura-7-56. El alcohol también actúa hipoteticomente es los receptores metaboleópicos de glistamato presinápticos (mGloRs) y los canales de calció dependientes de voltare. (CCDV) presinapticos para inhibir la liberación de giutomato ("igata 13-15). Los mGhiRs se presentan en et Capitolo 4 y se dustran en las Figuras 4 23 y 4 24 os e y se um abite aci deglutamanise. , « sentan en el Capítulo 3 y se austran en las Figuras El of a sp. t. dec.

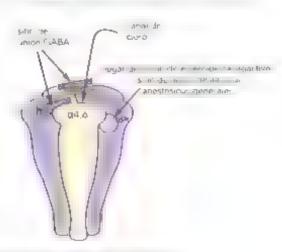
acciones del glutamino en los NMDA postanápticos

Lugares de unión para los fármacos hipnoticos sedantes



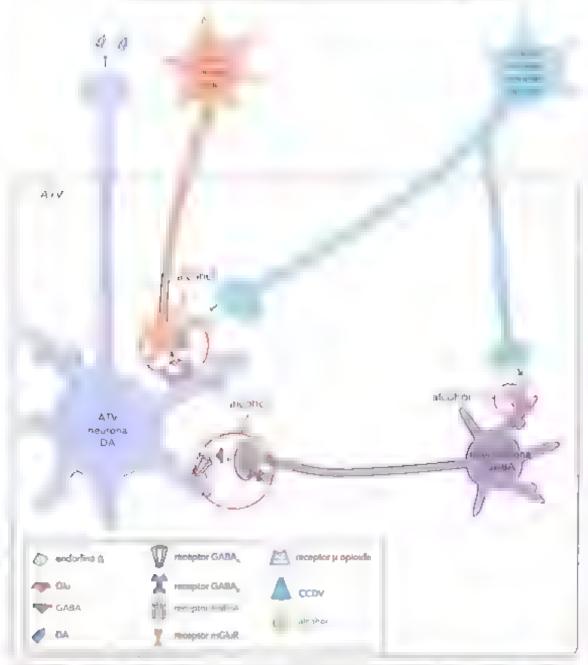
to make the first program A some or where it zame and a minimum to be to - 191 41 at the lost of the tura de an in the second of the GAFAA - 5 may make v. paten le a apregreat it is given after at a shortly to he moesiera des puerten erior a a or in grande in eptores CANA, partir in ordina aguitable que arms or on such inductors

receptores henrodial epinicos of o2 o3 v o5.



receptores benzodiacepininos subapos 6 (94 96)

Detalle de las acciones del alcohol en el ATV



Agricone del algobol en el áres tegmental ventral ATV). Filar tho agriconte injuries capacita la fulción de or las inapate ABA, per el el les el agricone de entre por el a successa de glutamato al ortual i obre las receptores motabutros los constanajos de glutamato al ortual i obre las receptores motabutros los constanajos de glutamato al ortual de glutamato a unido y en los canales de calcio, presimapticos dependentes de calcio plante en la constanada con las receptores y en los receptores propiodes por en acidado por al ortual de la calcio por acidade por acidade de calcio por en acidade en en acidade

(N. met, D. aspartato) y en ins receptores postsi làpticos rigidal R (anguni 13-15).

Los efectos de refuerzo del acodrol están feóricamenta mediados no sólo por sus efectos en los sinapsis de GABA y globaronto, provocando la liberación de dopore na en la vía mesoranhora, sino também por libracciones en las sinapsis opioides dentro del circulto de recompensa quesolimbico (Figura 13-15). Las neuronas opioides surgen en el núcleo arcuato y se proyectán hacia el ATV, estableciendo sinapsis en las neuronas de glutamato y GABA. Se cree que el resultado neto de las acciones del alcohol sobre las ainapsia opioides es la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Figura 13-15). El alcohol puede bacer esto actuando directamente sobre los receptores propoides o liberando opioides endogenos como B-endorfina.

Tratamiento del alcoholismo

Las acciones del alcohol sobre les sérapsis opioides dan rugar al fundamento para bloquear los receptores p-opinides con antagoristas como la nultrexona e el nalmefeno Figura 13-16). La taltresona y el nalmefeno (aprobados fuera de EE UU.) son antagonistas de los propiosdes que hipotèticamente bloqueus la cuforia y el "subidon" del consumo excesivo de alcohol. Esta teoria está apoyada por ensayos clinicos que dempestran que la nakrexuna. administrada por vía oral o mediante una myección de acción prolongada durante 30 días reduce tos días de consumo excesivo de acobol (definido como cinco o más bebidas al dia para un hombre y cuatro o más para una mojer) y también aumenta las posibilidades de alcanzar la abstimencia completa del alcohol. Si se bebe darrante la administración de un antagonista opisceo, los opiáceos liberados por el alcohol no provocan placer, así que apor qué molestarse en beber? Algunox pacientes también pueden decir, por qué molestarse en tomar el antagonista opioide, por supuesto, y recaer en el consumo de alcohol. Por lo tanto, puede ser preferible una inyección de acción protongada. pero lamentablemente, apenas se prescribe.

El acamprosato es un derivado del ammoácido taurina e interactúa tanto con el sistema del glutamato para mhibirlo, como con el sistema GABA para potenciarlo, un poco como una forma de "alcobol artificial" (comparar la Figura 13-15 con la Figura (3-17). Así, cuando se toma arcubol cróntcamente y luego se retira, los cambios adaptativos que hipotéticamente provoca tanto en elsistema del glutamato como en el sustema GABA creanun estado de sobreexcitación del glutamato e inclusoexcitotoxicidad, así como uno deficiencia de GABA. En la medida en que el acapiprosato puede sustituir. al alcohol en los pacientes durante la abstinencia, tas occiones del acamprosato mitigan la hiperactividad del glutamato y la deficiencia de GABA (Figura 13-77). Estoocurre porque el acamprosato parece tener acciones de bioqueo directo sobre ciertos receptores de glutamato, en

particular nos receptores mulial (especificamente mulia) y quizas mulio2). De un modo in otro, el acampio situ apareasemente reduce la liberación de giutimisto asiciado a al abstimencia de alcohol (legura 13-17). Las acciones, si las hay, en los seceptores MMDA pueden ser indirectas, as, como las acciones en los sistemas GABA, que pueden ser efectos secundarios derivados de las

(legura 13-17). Aunque esta aprobado, el acamprosato no se prescribe con mucha frecuencia.

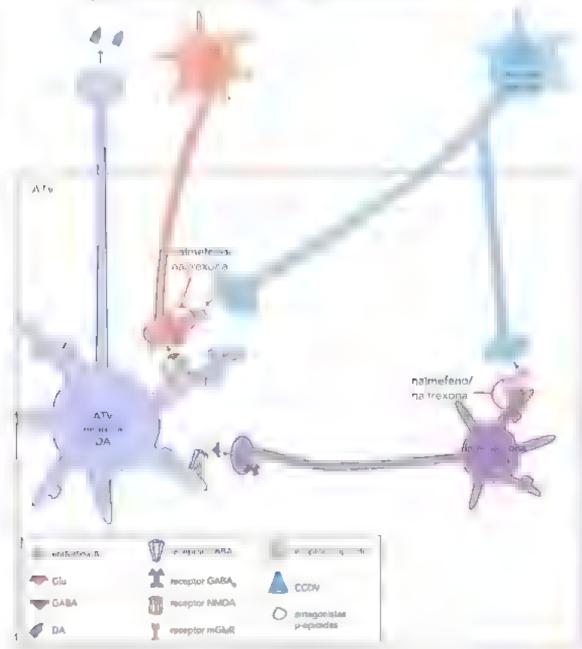
Fidisulficam es el factuaco clásico para el tratamiento del alcohomano. Es un imbildor preversible de la engana hepatica aldebido desludrogenasa que normalmente inetaboliza el alcohol. Cuando se lagrere alcohol en presencia de disulfira ni, el metabolismo del alcohol se inhibe y el resultado es la acumulación de niveles tóxicos de acetaldebido. Esto crea una experiencia aversiva con solocos, náuseas, vómitos, e hipotensión, con lo que se espera condicionar al patiente a una respuesta negativa en lugar de positiva a la bebida. Obviamente el cumplimiento es un problema con este agente, y sus reacciones aversivas son ocasionalmente peligrosas. El axo de disulficam fite mayor en el pasado y no se presente tanto boy en día

Entre los agentes no aprobados que pueden ser eficaces en el tratamiento del alcoholismo son el anticomulsivo topiramato y el antagonista 5HT3 ondansetrón. Hay otros agentes que se utilizan "fisera de ficha" especialmente en Europa. El tema de cômo tratar el abuso y la dependencia del alcohol es obvianiente cumplejo, y cualquier tratamiento parcofarmaculogico para el alcoholismo es más eficaz cuando se integra con un tratamiento psicofarmacologico adecuado para trastornos psiquiátricos comorbidos, sul como con terapias estructuradas como los programas de 12 pasos (que queda fuera del ámbito del presente texto)

Hipnoticus tedantes

Una hipmóticos sedantes incluyen los barbitóricos y agentes relacionados como el etclorvinol y el etinamato, el Judrato del cloral y derivados, y también decivados de la piperidandiona tales como la glotetimida y el metipnion. Los expertos, a menudo, también incluyen ef alcohol, las henzodiacepinas (explicadas en el Capitulo 8). y los fármacos hipnóticos Z (Capítulo 10) en esta clase. El mecanismo de acción de los hipnóticos sedantes esbásicamente el mismo que se describió en el Capitalo 7. (fármacos para la depresión), Capítulo 8 (fármacos para ansiedad) y Capítulo 10 (fármacos para insemnio) y talcomo se ilustra en la Figura 13-14, concretamente, como moduladores alostéricos positivos (MAP) de receptores GABA, sensibles a benzodiacepinas (Figura 13-14A) o insensibles a beau odiacepinas (Figura 13-14B). Los barbitúcicos son mucho menos seguros en caso de sobredosis que las benzodiacepinas, causan dependentia

Acciones de los antagonistas de los µ opioides que reducen la recompensa del consumo de alcohol



or 1116 Acciones de los antagonistas propolides en el área tegmantal ventral. ATV1 cas neuronas opinides forman sinapáis una ATV con interneurona. AttAcronista y den terminale no vido in el cultura presuna en las de gritantes San El antigonal no de de terminale cobre formante sobre formante sobre formante no materna de como de como de como de dopantes (v.A. en el median en approvinción de tos recento es propiordes, como la nativesción de la fos recento es propiordes, como la nativesción de la nativesción de de tos recento es propiordes.



Acciones de acamprosato en el ATV: reducir la liberacion excesiva de glutamato para aliviar la abstinencia

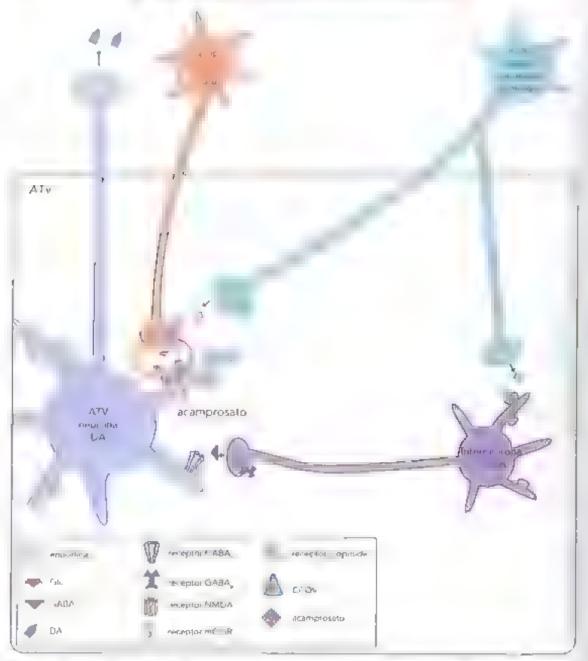


Figura 1 — 7. Acciones del acampresato en al átea regmental ventral (ATV). Quando so toma alcohol crónicamente y después se dulla los lambios adaptativas que se producen en el sistema de lightigmano y or GARA croan un el tado lanto de sobre extración glicamente lungo los fortes entre salado actual salado puede miligar la hiperestricturado del glusamoro durante la abstinencia alcoholica.

on mas frequencia, se abusa de effor con mas frequencia y producen maccomes de abs mencia or acho más peligrosas. Por ello, hoy es dia rata vez se prescriben como lapadicos sedantes o ansiolíticos.

Gamma is to a buttering to to-

El gamma dicionibutirato (GHB) quedo explicado a marcolepsia/cataplesio. En ocasiones, también se aba de el por parte de sujetos que buscan "colocarse" o por abasadores sexuales que quieren intoricar a sus citas (el GHB es una de las diagas denor madas "date rape" en ingrés, en alussón a su titilistación buscando la viojación en la primera cita; ver explicación ampliada en Capitulo 10). El mecanismo de acción de GHB es como agonista de sus propios receptores de GHB y en los receptores GABAB (ilastrado en la Figura 10-68).

Operece as a optotolos?

Acaque sutil, la distinción entre opiosdes y opiaceos es quaticariva a copiaceos es quaticariva a copiaceos esta fraga no fracta naturalmente de la flor de la planta adocuadem. Algunas ejemplos de opiaceos incluyen la heroina y sos derivados, la morfina y la codeína. Por otro lado, el término opioide es un término más amplio que incluye a los optáceos y se refiere a cualquier sustancia, nitural o sistética, que se une a los receptores opioides del cerebro, las partes del cerebro responsables de contintar el dolor, la recompensa y los comportamientos adictivos. Algunos ejemplos de opiudes sintéticos son la hidrocodona (Vicodin) y la unicodona (OxyContin) así como el fentantlo y la metadona.

Sistema de nourotransmisores opioides endogenos Existen tres sistemas opioides paralelos, cada uno con su propio neurotransmisor y receptor. Las neuronas que obcian p endortina - a reces uenominada la "morfina del propio cerebro" hacen sinapsis con sitios. posisimapticos que conficien receptores a obtoides las neuronas que liberan encelalina establecen una sinapsia con receptores ó opioides posisimapticos; las neuronas que tiberan distochira, con receptores is-opioides posisimapticos (Figura 13-18). Lais tres péptidos opioides se derivan de unas proteínas precursoris (Ramadas pro opiomelanococtura (POMC) proencelalina y prod nocina, respectivamente (Figura 13-18). Algunas partes de estas proteínas precursorias se escinoen para formar endocifinas o encelalinas o dinoritinas, y luego se almacenan en las neuronas opioides para ser liberadas disquite la neuroriania sisto para nediar en las acciones opioides endogenas.

Adicción a las opioidas

Aunque los opinides dicitos derivados de la amapotason conocidos por sus propiedades adictivas desde hace siglos, ha sido necesaria una reciente y aleccionadora. epidentia de abuso de opioides con efectos devantadores. en la vida y la sociedad actual para que reconozcamos. el poderoso potencial destructivo de los optoides oraies. recetados legalmente para aliviar el dolor. Encuestas recientes sugieren que los Estados Urados consumenel 85% del sum nistro de opioides legales e ilegales del mando. En Escados Unidos, cada año más de 60 mirrones. de personas se hacen al memos una receta de un opiáceo. el 20% de ellas utiliza sus opráceos de una manera que nofue prescrita, etro 20% informa de que comparte pastulas y más de 2 millones se convierten en adictos introgénicos. A medida que la necesidad de una dosis cada vez másalta supera lus que pueden obtenerse de los prescriptores medicos o de la calle, muchos pacientes recurren a la he una de a alle mas asequible inhalana o invectana. para "ahuyentar al dragón" ("chase the dragon" en inglés). de la adicción a los optoides. El suministro de bernina en la calle está cada vez más cortado con fentando, que es 100 veces más potente que la morfana. Los derivados

Neurotransmisores opioides endógenos



P Neurotransmisores opinides endagenos has aprodes endoymen son applicante a ox de los primisores proteico i prodos РОМС рію прівтенносотьта proent efailing y procinic films. Parties the temporal and the sign structure par property endodedicas. encera mus o dinomina, insicuales son almacevadas en las relicional riproclés y presimitatorias de laterada ida note a poly transport of politicate for all to ue soly el place Las neutronis (tué liberari endurlina es ablecer sinapsis con sitios que combonen receptoros proprocedes, lay que hiberan encefalina, con sitios que contienen le epitente ñ-opio-des, y les que liberan disprima. con Utios que contienen receptores r-optordes

dei lentatoro, como el tranquilizante para elefantes carfentamo, son 14.000 veces más pote des que la maxima De hecho, el fentando y sus derivados son da pote des que ao pueden ser nevertidos por los antagonistas de los opioides, como la minocona, por lo que se calcula que un tercio de los 60.000 miteries amintes por subredosis de optoides son capisados por el fentantilo y sus derivados. Un testificado injuy triste de lo que puede haber comenzado como un alganmo tratamiento del dofor agudo.

Esta reciente epidemia de atunción a los opioides también ha echado por tierra la falacia de que las orranlas ornles de aberación controlada educen el riesgo de adicción. La continua y demoledora adicción desencadenada por los opioides orates analgesicos de todo tipo nos ho prostrado, de forma un tanto sorprendente, la falta de eficació de los opioides a largo plozo, perdiendo su capacidad analgesica en días o semanas a medida que la toleranda. La dependencia y la adicción se afianzan. Por ello, um opiaceos receitados se limitan cada vez más en cantidad y en tiempo, tanto para reducir la dependencia de los pacientes con dolor como para evitar el desvío de ses opioides a otras personas.

Por encima de las dosis de activin dei doior los opiaceas inducen euforia, una poderora propsedad de refuereo. Se produce menos liberación de doparisma. con los opioides que con los estimulantes en el centro mesolimbico del placer, però ciertamente no bay menos placer, por la que no está del todo claro cómo se produce. el "subidón" de los opioides. Probablemente, el circuito ventral impulsivo comienza su trabajo de refuerzo. placentero al principio del uso de un opioide. Los optordes inducen ana euforia muy intensa pero breve. conocida cumo "subidon", seguido de una profunda sensación de tranquilidad, que puede duras varias horas, seguida a su vez de somnolencia ("cabeceos"), cambios de humor, obnubilación, apatia y salentización motora. En gobredosis, estos ruismos opinides actúan contodepresores de la respiración, y fambién pueden inducir : el coma. Las acciones agudas de los opioides distintos dei fezitansio y sua derivados pueden revertirse conantagonistas opioides sintéticos, como la naloxona que compiten como antagonistas en los receptores µ opioides si se administran con la suficiente antelación y dosis. Los opioides antagonistas de los opioides también puedenprecipitar un síndrome de abstinencia en personas dependientes de los opioides

Cuando se toman de forma crimica, los opioides provocan fácilissente tolerancia y dependencia porque la adaptación de los receptores opioides se produce con bastante fácilidad. Esta adaptación hipotéticamente se correlaciona con la migración del control del componentento de los circuitos ventrales a los circuitos datasales del hábito. El primer signo de esto es la necesidad del paciente de tomar una dosis cada vez más alta de opioides para aliviar el dolor o para inducir la euforia

desenda. Con el trempo, puede quedar pueo espacio entre la dosos que causa enform y ja que produce los efectos trojens de ann sobredosis. Otro signo de que se ha producado la dependencia y de que los receptores opioides se hanadaptado es et desarrollo de un sindrome de abstinencia. una vez que se pasa el efecto del optoide administrado. cranicamente. El sindrome de abstinencia de los opioides. se caracterica purque el paciente stente disforio, tiene anuas por consulan opinides, irriabilidad y signes de hiperactividad autonómica como taquicardia, temblores y sudoración. La pilocrección ("piel de gallina") suele: estar mociada a la abstinencia de optoidos, sobre todocuando se deia de consumir la draga de forma repentina. ("Tetter of mono" o "cold (, rkey" on ingles). Esto es aigutag imbjetivamente horribje que el consumidor de optoides. a menudo no se detendrá ante nada para conseguir atra dosis para aliviar los sintemas de abstinencia, Asi, lo que puede laber empezado como ona hasqueda de alivio del dolor o de eufucia puede terminar como una tucha para evitar el sindrome de abstinencia.

Tratamiento de la adicción a los opioides
El tratamiento de la adicción a los opioides comienza
con el control del andronje de abstinencia. Quedame
sin di iero y sin suministro de drogas, o incluso el
encarcelamiento pueden ser formas de abstinencia
forzada, pero una versión más suave es reducir o incluso
evitar los sintomas de abstinencia. Una forma de hacerin
es sustitairlo por un opioide recetado a dosts conocidas

to the product of the second of the second of metadona o la buprenorí na. La metadona es un agonista lota: de los receptores µ-optordes y puede suprimir los sintomas de abstinencia por completo si se administra por via aral; suele administrarse diariamente en un centro santiario. La buprenorbna es un agonista parcial de insμ-opinides que bene efectos agodistas menos potentes, pero que puede supramir los sintomas de abstinencia, especialmente cuando ya tiene lugar un sindrome de abstinencia leve tras el abandono de los optoides. La buprenorfana se administra por via sublingual, ya que no se absorbe bien si se ingiere. También se puede recetar en un summistro de varios dias y tomarlo de forma ambulatoria en lugar de acudir diarsamente a un centro. La buprenorfina suele combinarse con naloxona. La naluxona no se absorbe por via oral o sublingual, pero evita el abuso intravenoso, ya que la natoxona esactiva por invección. La hyección de la combinación de buprenorâna y naloxona no produce obigun efecto y puede uncluso precipitar el sindrome de abst;nencia, por lo que evita el desvio para el abuso intravenoso del preparado subi ngual. La buprenorfina también puede administrarse como una formulación implantable de 6 meses o como invección de depósito de 1 mes.

Aunque la reducción de la metadona o la huprenorima directamente hasta un estado de abstinencia de opioides es feoricamente possible para vez mene est. La large plazo. De los adicins a los optaceos que entran en rehabilitación. residencial y tratacijento de 30 a 90 dias pora dejar Indas las deogas, algunos agálicos sugieren que la recaida en el aboso de apráceos alcareza el 60-80% en un mes y 90-95% a lus 3 meses. El anyuaso de volver a consumu miáceos de la cade procedente del circuito del habito del idicto - especialmente si se vuelve a exponer a las señales ambientales refacionadas con el abaso de opyriceos apterios como las personas, los lugares y la purafernalia asociada. on el abuso previo de opinides, es similar a una situación en la que la campana del perro de Pavlov suena alto y claro. Los impuísos de trábitos myoluntarios, sin sentido y podezusus toman el control de torma refleja subre la fuerza. de voluntad, no podiendo ya reprimo la biisqueda y et consumo de drogas. Este resultado se produce tanto e eladicto a los opioides exté tratando de dejar la metodona la ouprenorfing o los opinides de la calle

¿Cómo se puede evitar este friste resultado? En primer lugar es importante reconucer que la intensidad y la doración de la abstinencia de la mayoría de las drogus, incluidos los opiosdes está relacionada con la vida media de la dioga, con lagonistas completos como la morfino o la heroina que producen simorias de abstinencia mucho más intensos y duradente que la metadona de acción prolongada, que tiene un sindrome de abstinencia menos niemo pero de mucha mayor duración, o la huprenorfina, cuyo síndrome de abstinencia es menos mienso y más breve

() igura 13-19). En seguindo tugar, la intensidac pero no iaduraçion de la abstenencia tanto de la metadona. Figuro-(3/20) como de la buprestorfina (Figura 13-21) puede. reducirse añadiendo un agorasta et ., Tanto la cloradara como la lofezodina son agonistas ce adrenérgicos que reducen los signos de hiperactividad autonomica durante la abstinencia y ayudan en el proceso de desintoxicación. Por nlunto, en un iniciato de meiorar el éxito de la abstinencia. a largo piazo, los adictos a los opraceos pueden hacer totatransición no a la abstinencia, sino al mantenimiento con un antagonista opiáceo inyectable de acción prolongada. como la naltrexona. A corto plazo, la naltrexona acortael tiempo de abstinencia de un cuagonista administrado. con metadona (Figura 13-20) o con buprenorfina (Figura 13-21). Las ventajos de administrar nall rexonn a largo plozo. and the fell has as a restriction to the todo el día, a diferencia de la administración por via ora-(Figura 13-22). Auemia, con las oyecciones mensiales de naltrexona la persona abstinente de opioides attora sólu tiene que tomar la decision de tomar la medicación una vezcada 30 dias en ugar de 30 veces en 10 dias. Aún meior un paciente ampulsivo no puede dejar fáciamente su mali resonamyectable para recaet.

Los tralamientos de sustitución con agentistas como la metadona o la huprenorfina —a menudo llamudos terripis asistida con medicación (TAM) - tienen más éxito en el marco de un programa estructurado de tralamiento de mantenimiento que incluyo analisis de orina atentonos y

Comparación de la gravedad y duración de la abstinencia de opioides

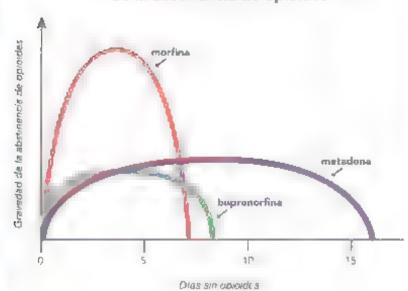
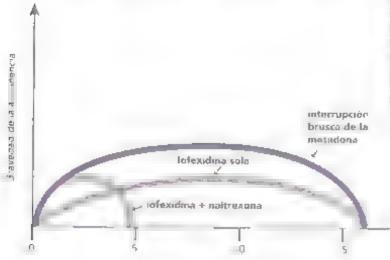


Figura 13-19 Comparación de la gravedad y duración de la abetinencia de aploides. Tras la interrupción digit is a springer delication from the trasintomas mosi nos de abstinencia y la dicarion de la sinioma dependennufra to a seccho her English dealest en a de mort hally historial flux intomas all in the supplement patients on 66-73 hours y to the month 7 to dies Con la abstinencia de metadona, los subtoni i imino in ginori a ni maan su puntri masilino a as 74 96 ionas pain beiten de a 1 dias om a l'in ét at the audition of the higher-orders. lus ar loina laftuar za rial pullo algido a los pocos el as y lan menos. graves que con la militable nosa faelement for the internation contains the de la mor malhere na

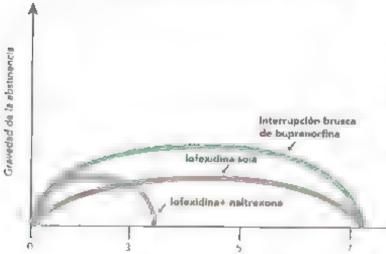


Gravedad y duración de la abstinencia tras la interrupción brusca de la metadona



Otas desde la última dosts de metadono

Gravedad y duración de la abstinencia tras la interrupción de buprenorfina



Días desde la última dosis de buprenorfina

servicios psienjógicos, par icos y profesionajes. Es tar osen el caso de fos que reciber injecciones de narrexona de acción profongada. Por desgracia, soie una animoria de los acidos a los apiaceos entran en radamiento acto una minoria de los que estan en tratamiento reciben. AM,

y casi neignoso de ellos recibe halteranna invectable. Ya sea pur las diferencias hisosóficas de los distintis centros de fra a las ito, las licem vos economicas o el no licema com vos economicas o el no licema relabolida parece que los meiores litaramientos disponibles actualmente están absubalentemente presentos.

la metadoria fos sinternas de alcarizari sir pundo maiomo a las 72.96

La metadoria fos sinternas de alcarizari sir pundo maiomo a las 72.96

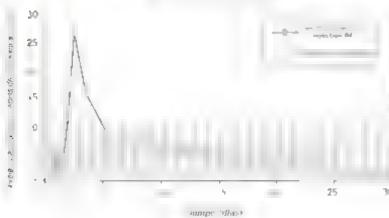
La metadoria fos sinternas de alcarizari sir pundo maiomo a las 72.96

La metadoria pundo maiomo a las 72.96

La metadoria pundo maiomo a la metadoria pundo alcarizario de alcariz

Gravedad y duragion de a ab tenerio a las jaientes upiper lite. bupitetis fina com ste aparon brasant de la hupranorfina, los sintemas de abilitencia alcantar su punto maumo a us 37 horas y man ap in midamente otta arroqual al dizostrua figiro in la du a for de 14 sou true, de nostrean, a puede indivinse anadie do un agonista. o ad energy i numera safegidina o la chie dina fini ancreta esciolarina di position align to internal autonomical a admition de un agont la la adrene qu'u y an amagen scarle, receptor propriete communities and notice so the a graveda y a duración de los sintomas de abstinencia

Na trexonal formulación oral vs. nyect ble de acción prolongada



igure 9.3 de Formillaciones de natificación. El antagonalis del receptor propiode nationamenta disponible anticipantamente de injunction intramiscular manual Consentirmoné della se

17131		P.P.	li Jr	
september at	the up of	- dig 15		Y
quie de	111 111	11 40	il h	***
7 100		Pr-		11
II /	1.1 Atti	y 11	- 11	
principle in a	2000	4 - 16	101.40	iT
11 m 1/1 m	10-010-01	-high-	-0.00 miles	40
rada 30 das				

Cannabis

En efecto, es posible drogarse sin inhalar (véase endocasnahmoides liberados en la Figura 13-5). El cerebro produce sus propios neurotransmisores similares quantities and darking a programming of a quality (Figuras 13-23 y 13-24). También lo hace el cuerpo. Estos neurotransmisores y sus receptures cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2) conforman el sistema "endocamabinoide" endogeno (Figura 13-23). En el cerebro, la liberación de peurotransmisores clásicos puede estimular la síntesis de endocannabinoides a partir de precursores almacenados en las membranas lipidacas postsinápticas (Figura-13-24A). Tras la liberación de estos in incuma i nordes en la sinapsis, viajan reistigradamente a los receptores presmápticos CB1 y se "comunican" de nuevo con la neurona pregmaptica donde pueden inhibir la liberación del neurotransmisor clásico (Figura 13-24B). La neurotranscrision retrog ada se introduir en el Capition 1 y se ilustró en la lagura 1-5. Tanto los receptores CB1 egino tos e B. e. tan tocalidados e le levesto, escá toto los receptores CB1 presentes con una densidad mayor a most receive se ner a more repear nahmondes. el 2. AG con alta eficacia y la anandamida con baja. eficacia (Figura 13-23). Los receptores CB2 se encuentran también en la periferia, sobre todo en las cétalas inmanes, y también se unen a los mismos dos endocannabinoides Figura 13-23;

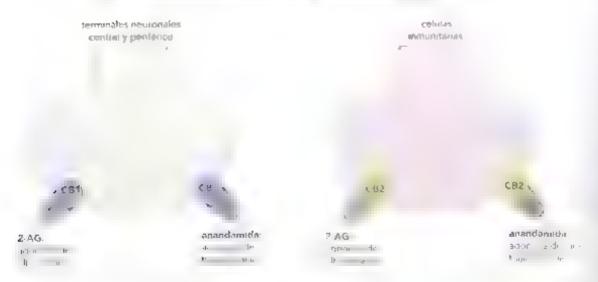
El capitables es una mercla de cientos de sustancias químicas y más de 100 cambabinoides accaloides. El mas reije ir ante es el tetrab drucannabiam. El 174 el capitabidia (CBD) (Figura 13-25). El THC interactos con los receptores CB1 y CB2 y tiene propiedades psiconciuyas. El CBD es un (somero del THC y es relativamente mactivo en los receptores CB1 y los receptores CB2 (Figura 13-25).

El CBD no tiene propiedades psicoactivas y su mecanismo de accon es realmente desconocido (Figura 13-25). El caphabis se presenta en diversas mezclas de THC y CBD (Figura 13-26).

Un mayur contenido de CBD tiene un menor ciesgo de alucinociones, delusos, ansiedad y deterioro de la memoria-(Figura 13-26). El CBD puro puede incluso ser antipsicóticoy ansiotitico (Figura 13-26). Con el tiempo, el carmabis se ha vuelto inas potente en térmanos de más THC y menos CBD, con el resultado de un mayor riesgo de alucmaciones. defirios, ansiedad y deterioro de la memoria (Figura 15-26). Actualmente no es posible identificar de antemano a las personas vulnerables a la procesta o a la precipitación de la esquizofreasa por el cannabis. Sin embargo, un miluyente estudio reciente llegó a la conclunión de que si nadie tumbro cannabis de alta potencia, se evitaris el 12% de los casos de psicous de primer episodio en toda Europa, llegando al 32% en Londres y al 50% en Amsterdam. El cannabis puede exacerbar la psicosis en pacientes que ya padecen una enfermedad psacútica.

En las dosis habituales de intexteación para la mayoria de las personas sin riesgo de psicosis, el cannabis produce una sensación de bienesiar, relajación, sensación de amabilidad, una péndida de la conclencia temporal, incluyendo la confusión del pasado con el presente, riteritzación de los procesos de pensannento, el deterioro de la memuria a corto plazo y una sensación de lograr una visión especial. En doses elevadas, el cannabis puede inducir palatio, delicio tóxico y psicosis, especialmente en las personas vulnerables. Una complicación del consumo de cannabis a largo plazo es el "sindrome amotivacional" en consumidores frecuentes. Este sincrome se observa predominantemente en los grandes consumidores diarios de cannabis y se caracteriza por la

El sistema endocarinabino de receptores y ligandos





Extrema endocamablementa receptores y Rigandas, May dos tipos pesicipales de accuptores canasismoldos CBS. Los remes des CBS per los malaborados el escapa de escapa de la y per los nocesados, res CBC no se capadas el escapa de entre e

aparición de ana disminución del impulso y la ambición, por lo tanto "amotivacional". También se asocia con otros unitomas que perjudocan la vada social y laboral, (neluyendo una capacidad de atención reducida, falta de joucio, distracción fácil, deterioro de las habilidades de comunicación, incroversión y disminución de la apitud para las situaciones, interpersonales. Los hábitos personales pueden deteriorarse, y poede haber una pérdula de la capacidad de reflexión, e incluso sentimentos de despersonalización.

En los ultimos años se ban buscado posibles usos terapéuticos del cannabis en general y del THC y el CBD en particular. El probtema con la "marihuano medicinal" es que no se trata de una opción de prescripción que pueda desarrollarse de acuerdo con los estandares de la medicación de prescripción. Esos estándares requieren una formulación química consistente, pura y bien definida del agente terapéuton mientras que

la gjarthoana medicioal es una planta sin procesar. que confiere 500 sus aucias quint cas con mas de 00 cannabinosdes. Los medicamentos de presenpeión requieren un perfix farmacocinético consistente, y datos de seguridad y eficacia de ensayos climicos aleatorizados, dubje riego y controlados con placebo, así como advertencias sobre todos los efectos secundários. Sinembargo, la marihuana medicina, contiene compuestos que varian de ana planta a otra, con impurezas residuajes como pesticidas y contaminantes filogicos, y una dosificación que no está bien regulada. Aun así, se han realizado numerosos estudios sobre la maribuana medic nal, que han sido revisados recientemente por un grupo de expertos que informan de diversos beneficios y riesgos para los que existe una horquilla de evidencia. desde evidencia sustancial, basta limitada, parando por moderada (Tabla 13-2), o incluso evidencia insuficient e (Table 13-3).

El sistema endocannabino de ineurotransmisión retrograda



El sistema endetámalmente neurotransmissão entroquada (A) os mecursores de los entimpresabilhos de alimpresa en alimpresa municipa de la municipa de transmissão de la municipa de transmissão de la municipa de la completo está teal municipa de la visa de productiva de la completo del completo de la completo del completo de la completo del la completo del la completo del la completo del la completo de la completo del la completo

Tetrahidrocannabinol (THC) vs. Cannabidiol (CBD)

рзісоас*по инподело H CONTINUE TO HE

CBD

Ansielitico entironvulsivo NO psiconctivo

Propiedades terapouticas potentiales?

- Аппаліатавоно
- · Eufara
- Ativio de dotor de hpo opiáceo

Properdados torapóuticas povenciales?

- · Alivio de dolor neuropatico
- on otempianity .
- · Especifico para el paciente

Tetrahidrocannabinol (THC) ye, comeabidiol. (CBO), Hay dos a mabino des emógenos comocidos entativamente bier natudiados (1) remedian or restricted as Stellman or or part psir pactivo y se line. ome agor's a satural de la mariera como CRA y CB2 provocando a nhibicion de ia iberarior de de light jamen schridt y e cannand fifth quiring se i cosidera. private and 0 July to 10 0 1 July to endough fill in outs del rodo ciara aunque s palète nte artual con of computational solutions come of sistema dirita serotonina





THC vs. CBD: efectos psiquiátricos

	- *	21	200
	Cannable con bajo contonido de CBD	Cannabh con alto contenido de CBD	CHD solo
Sintomas de palconia	Mayor nosgo de alucinociones y decreas	Menor stesgo de afuceraciones y deletos	Posibles effectos enupsicóticos
Trestorno pskátka	Edau de início más rempresa	Eded de Inicio más terdia	
Cagnición	Mayor cusqo de problemas gravas de memoria	Menor rusqui de disteriore agudo de la memoria	
Ansiedad	Ansingenica Mayor activitied anegdatar		Amsobilico Seder ein de la actividad amagdator

filma 75 THC vs CBD efectos psiquidicos. Cada variedad de la onabis puede contente una combinación diference de con 40-100 cantighimendes conocidos. Ciliananais con 198, y bajo lontenio de CBO puede la revaluir mayo nesignide sintumer passitis on deterioro de la memoria y ansectad. El cannabis con THC y alta contenida de CBO puede tener un menos resgri de sintenias psecultos deterioro de la memoria y ansectad. El CBO puro ha ado estudiado por su potencial uso como agente entrepuedico o associaço.

Libia 13.1 Areas en jas que no hay endencia submente sobre los beneficios o riengos del cientabis

	I de la companya del companya de la companya del companya de la co	The second second
Fyidencia insuliciónte	Pretion intraccular relacionada con ginicoma Depresión en el dolor crónico o esclerosis multiple Cánçer Anuroxia hetylosir Sindrome del intestino intable Epilopsia Espasticidad en fesionas de la medula espiral Esclerosis laterar amistrolica Enformedad de Parkinson Distoria Adicción Pacesis	Canceles de pulmón Cabeza y cuallo. Cuncel de exolago. Cancel de exolago. Cancel de prostata y de cuallo de utero. Cienas feucemias. Asma. esprosis de la piero enferinadad hapatica an personas con l'epatitis C. Respuesta immunitaria adversa. Eficatos adversos sobre el estado immunitario en el vil 4. Virus del papiloma humano oral. Mortalidad por todas las causas. Aci de riter/lesiones alborites. Muerte por sobradosis. Resultados de la descendencia (por ejemplo, sona ome de muerte sub ila del actiante rendimiento académico, ebuso de sustancias. Emperiamiento de los sintomas riegativos en le esquizofrenia.

1 Uses acceptor test paga e THC y at CRO					
	I fogredients salve		Aprelmotion(ed)	- Chaillead (s)	
[:	Fil is sector	. '' 12 A	Nauscas y vémitos inducidos por la quimioterapia (EE UU) Aumento dei apiblito en til sandrome de emacración dei SDA tUS:	di I	
nrotdsv	Análogo del THC sin/ébco	Саркыз ота)	Nauseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (EE UU)	ii iek	
Nabiumois	Porticado -1 1 THC y CBD	Бргиу	Espasticidad causada por la exclerous múltiple (Reino Unido, Canadá, Europa, Australia, Nueva Zeianda, Israel) Dolor en la escierous multiple y cánco. (Canadá, Israel)	For all great the	
Epidiolex	CBD purificado de marecurar	Solución oral	Convulsiones asociadas a dos formas raras y graves de epitepsia, el sindrome de Lennox Gastaul y el síndrome de Oravet, en pacie rtés de 2 años o más y mayores (EE UU.)	No es una nostancia a ciacta	

Sin embargo, tanto el THC puro como el CRD puro han sido aprobados por la FDA de acuerdo con las normas de los firmacos tradicionales para diversas indicaciones (Tabla 13-4). La cuestión de si algunas de aquellas áreas en las que se ha descrito algún grado de beneficio y seguridad para el cannabis (ver Tabla 13-2) terminarán siendo aprobadas formalmente por la FDA como compuestos puros para alguna de esta indicaciones por el momesto queda pendiente de investigación.

Atucinogenos

Priede ser un reto categorizar las diversas sustancias que causan no sólo alucinaciones ocasionales, sino, más continemente entados pacológicos no ordinarios y estados alterados de conciencia. La terminología de estas sustancias está en constante evolución y es más descriptiva que científica. Aqui utilizaremos la categoría de aluchogeao para referirnos a tres clases de agentes que actiun, al



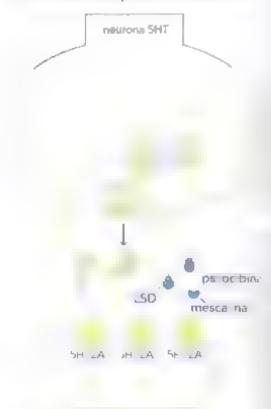
menus en parte, como agonistas de los receptores SHT₁₀ (Figura 13-27). Estos son:

- Eriptaminus (conto a yisilocibina).
- ergolinas (como la dietilamida del acido isergico [LSD]
- fenetilaminas (como la mesculina)

Los aluc nógenos no son selectivos para los receptores SHT₂₃ aulo, y sus acciones en otros subtigos de receptores de serotonina pueden contribuir a sus acciones de alteración mental (vease el Capítulo 7 y ta Figura 7 88). La psinocibina (4 difestorifori-N, Ndimetiltriptamina) es un alucipágeno prototipicoque se deriva de hongos alucinógenos. Es tanto una droga activa como un profirmaco de otro alucinógeno Ilamado psilocina (N.N-dimeta, riptamina o DMT) Todas, la psilocibina y ias demás criptaminas, ergulinas y fenetilaminas de esta categoria actuan no sólo en los receptores SHT $_{ab}$ sino también en los receptores SHT $_{ab}$ SHT $_{ab}$ SHT $_{ab}$ SHT $_{ab}$ SHT $_{ab}$ SHT $_{ab}$ subtipos de receptores de serotorana (véase la Figura 7-88). Algunas pruebas sugieren que los artagorsistas. del 5HT ... pero no los antagonistas dopaminergicos D_e, pueden revertir la acción de los alucanogenos en humanos, in que apoya el mecanismo de acción predomanante de los alucizógenos como agonistas de los receptores 5HT,, (Figura 13-27).

Los alucinogenos pieden producir una tolerancia increible, a veces después de una sola dosis. Se hipotetiza que la desensibilización de los receptores SHT ,, subyace a esta rápida tolerancia climica y formacológica. Otradimensión única del abuso de alucinogenos es la producción de "flasbbacks", concretamente la recurrencia. expontânea de algunos de los sintomas de la intoxicación que dura desde unos pocos segundos a varias homo, pero en la ausencia de admissistración reciente de alucinógenos. Esto ocurre de dias a meses después de la última experiencia con drogas y aparentemente puede precipitarse por numerosos estimulos ambientales. El mecanismo psicofarmacológico subyacente de los fiashbacks en desconocido, pero su fenomenología sugrere la posibilidad de la adaptación neuroquímica del aistema serotocunérgico y de qui receptorei, asociada a list oceancio invesa de una la galdi ración. sorprendente. De forma alternativa los flashbacks. pueden ser una forma de condicionamiento emocional. grabado en la amigdala y toego desencadenados con una experiencia emocional posterior, que ocurre cuando apono está tomando adocinógenos; sin embargo, nevive la memoria de lo que ocurrió durante la unoxicación. Extopuede precipitar (oda una sucesión de senagciones que ocurrieron durante la intoxicación con alucinógenos y es análogo af tipo de re-esperiencia tipo (lashback) que ocurre sin drogas en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT) y es por ello por lo que las

Mecanismo de los alucinógenos en los receptores 5HT2A



Mecanismo de los afucinógenos en los receptores SMT, Aquille muestra la alli lua primaria de las drogas afueleogenas enere el 250 llamagantidas la psidocidana circi retat las itelatigadas productivas el primes SMT.

All magenos pueden se la exponencia discionados en orios receptores seronomie (g-cos)

drogus nuscinógenes y empatógenes se utilizan ahora con cautela con fines terapétaticos en el TEPT (véase más adelante)

El estado de intoxicación abscunógena, conocido como "viaje", se asocia con cambios en las experiencias sensoriales, incluidas las ilusiones visuales y a veces abucinaciones. En realidad, los abacinógenos no suelen camar observadas (la percepción aparente de algo que en realidad no está presente), sino que es mucho más probable que causen illumanes (distorsiones de experiencia sensoriales que están presentes). Estas experiencias se produces con un nivel de conciencia claro y ana falta de confusión y pueden ser tanto psicodéticas como psicotomiméticas. Parcodelín este el término que designa la experiencia subjetiva que,

a partir de una consciencia seraurat, guntentida se tiene una experiencia subjetiva de que la mente le expande, de estar en unión con toda la humanidad o el universa, como una especie de experiencia rei giusa. Psicotroministico significa que la experiencia mimetizaun estado de psicosia, pero lo semejanza entre un viaje. y la parcosis es superficial en el mejor de los casos. los extraturantes cocama y unfetarning, junto con la droga de discoteca fencicial na (FCP) inimetizan la psacosis mucho más genumamente (ver Capitalo 4 y a continuación). La interacación por alucinógenos incluye dusiones visuales, "estelas" visuales donde la imagense extiende en rayas como si se moviera alrededar de una estela visual imocropsia y insceupsia, labilidad. afectiva y emocional, enlentecinsiento subjetivo deltrempo, la sensación de que los colores son oidos y de que los sonidos son vistos, intensificación de la percepción sonora despersonalización y descentización, manteniendo todavía un estado de completa lucidez. y alerta. Otros cumbios gueden incito rijutojo alterado. njedu a perder la cubera, apajedad, námeas, tagmeurdia aumento de la tensión arterial y de la temperatura. corpora. No es surprendente que la interacción por alucinógenos pueda causar lo que es percibido como un ataque de páruco, lo que o menudo es llamado "malviate" Conforme avanta la intoxicación, uno puede experimentar un estudo de confusión aguda (deliraum). con descrientación y agitación. Esto puede evolucionar hasta una peicosis abierta, con delutios y paranola.

Empirióganos

Otra categoría de drogas psicoactivas se denom na empatógeno o entactógeno, Los empatógeno de la como Los empatógenos de como experiencias de como mocional, unidad, relación, apertura emocional —es decir, empatía o simpatía. El prototipo de empatógeno es la MDMA 3,4 met reodintumetanfetamina). La MDMA es un derivado sintético de la antetamina que actúa más selectivamente sobre los transportadores de serotonina (TNER) que sobre los transportadores de dopamina (TDA) y de nocadrenalina (NAT), onentras que la propia anfetamina actúa más selectivamente sobre los TDA y los NAT que sobre los TSER.

Las principales acciones de la anfetamina en las sinapsis de dopamina y noradrenalina se explican en el Capítulo 11 y se ilustran en la Figura 11-32. Para sus acciones más importantes sobre la serotomina, la MDMA se dinge al TSER como un inhíbidor competitivo y pseudosustrato (Figura 13-28, arriba a la izquierda), unicadose al mismo sitio donde la serotomina se ane a este transportador, inhíbiendo así la recaptación de serotomina (Figura 13-28, arriba a la izquierda).

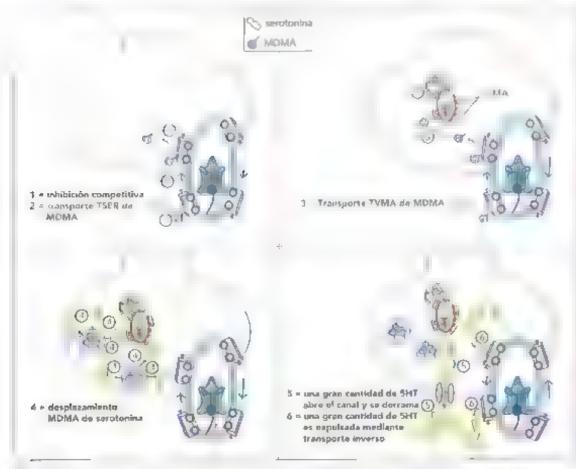
En dosta psecoactivas, tras la inhibición competitivo del TSER (Figura 13-28, arriba a la requierda), la MDMA és transportada como un antoes(opista fincia el terminal. pres napitico de la seroiomna presinaplica. Una vezafficen cantidades soft tentes, la MOMA es también on Inhabidor competitivo del transportador vesicular de monoamonis (VAIAT) para la secutore on (Figura 2-28) arriba a la derecha). Una vez que la MDMA bace autostop. en las vesiculas sanapticas, desplaza a la serotorina. que se encuentra alla provocando la liberación de la serutorima de las vesiculas sinaplicas al citoplasma presinápticamente (Figura 12-28, abajo a la izquiettla) y fuego desde el citoplasma presináptico hacia la sinapsis. para actuar en los receptores de sesotomina , Figura 12-28, abajo a la derecha). Una vez en la sanapsis la seroionina puede actions sobre cualquier receptor de seroionina. que se encuentre ali pero la evidencia sugiere que estoes procopalmente sobre los receptores 5RT2A, al igualque los alucarogenos. Sin embargo, dado que el estadoclinico después de la MDMA difiere un noco del estadoclinico después de los alucinogenos, el patrón de acciónen les receptores de serotonana probablemente difiere ligeramente. Tanto los estudos en humanos como en animales muestran que las acciones de la MDMA. pueden ser bioqueadas por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que apoya la ideade que la MDMA entra en la neurona presinaptica para liberar secotorma a bordo del TSFR.

Aunque clertamente hay un solapamiento entre las experiencias del denograpado amorpógeno psilocibina y el denom nado empático MDMA, algunas de las diferencias están más agadas a la cultura que a la ciencia. Los efectos subjetivos de la MDMA destacados por los usuartos encluyen una sensación de bienestar. humor elevado, eutoria, una sensación de cercania. con ios demás y una mayor sociabilidad. La MDMA puede producir un estado subjetivo complejo, a veces denominado "éxtasis", que es también el nombre que los asuarios dan a la propia M.JMA. También se conoce como "Molly", presumiblemente argot para "molecular" La MDMA fue inicialmente popular en la escena de los clubes nocturnos y en fiestas nocturnas ("raves") donde la deshidratación y el sobrecalentamiento por bailar demasiado en espacios cerrados provocaron algunos muertes por hiperternita. Algunos consumidores de MDMA dicen haber experimentado alucinaciones visuales, pseudoalucinaciones/ilusiones, Einesteria, recuerdos o imaginación facilitados, y una percepción alterada del tiempo y el espacio. Otros consumidores de MDMA pueden tener experiencias desagradables. de tipo maninco, desrealización ansaosa, desordenes del pensamiento, o temores de pérdida de control del pensamiento y del cuerpo.

Orogiativos

Los disociativos son los antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), la fenerelidina (PCP) y la ketamina.

Mecanismo de la MDMA en las sinapsis de serotonina



In the second of the second of

Ambos actúan en el mismo sitio en los receptores NMDA (presentado en el Capitalio 4 y se ilustran en las Figuras 4-1, 4-298, 4-30 a 4-33, y la Tabla 4-1). Estos agentes fueron originalmente desacrollados como anestésicos parque causan un estado disociativo caracterizado por catalepsia, amnesia y analgesia. En ente estado los pocientes experimentam percepciones distorsionadas de la vista y el sonido, y sensaciones de separación -disociación- de su entorno. Las señales del cerebro a la mente consciente y al cuerpo parecea estar bioqueadas. Si es lo suficientemente

profuncia para una cirugia o un procedimiento doloroso, se considera una forma de anestesta, llamada anestesta disociativa, en la que el paciente no pierde necesariamente la conciencia. Sin embargo, experimenta una sensación de disociación consciente en la que se desconecta del entorno y de sis cuerpo y experimenta una falta de continuadad entre los pensamientos, los recuerdos, el entorno, las acciones y la identidad. Este estado disociativo puede asocianse a alucinaciones, sensaciones de privación sensorial y un estado de sueño o trance.

En dosts mas altas, la FCP y la ketamina tienau efectos oepsessora generales y producen aedación, depresión respiratoria, analgesia, anestena y ataxia, así como a terraciones cognitivas y de la nacinoria y aninesia. La FCP demostro ser inaceptable para este uso porque adoce una experiencia único psiculicumbnética accumatorio muy similar a la esquizofrenia, a menido a sulir de un estado de anestesia (vesse el Capitaio 4 y las Figuras 4 1, 4 30 a 4-33, y la Tabia 4-1).

La hipusctividad de receptor NMDA que es causada por la FCP ha llegado a ser un modelo para las anea malidades postuladas del mismo neurotratismesos que subyacien en la esquizofrenia. La FCP tanthién causa intensa analgesia, ammesia y delario, acciones tauto estimulantes como depresortis, tharcha tumbalcante, lenguaje fartuliante y una forma peca jar de malagmo (nistagnio vertical). Un grado mayor de intoticación puede causar catalània (excitación alternante con estupor y catalegam), abicinociones, detrinos, paranota, descrientación y pérdida de la capacidad de jaucio. La sobredosis puede incluit corna, temperatura extremadamente alta, convulsiones y destrucción mascular (rabdonnólisas).

Su analogo estructural y con un mecanismo asociado, la lietamino, se uso todavia como anestésico, pero causa muchas menos experiencias psicolicomiméticas/ alucinatorias. También se usa en el ámbito veterinario como trimquidizante. Sin emborgo, hay gente que abusa de la kelamina, una de las "drogas de discoteca" a veces llamada "special K" en ingrés. En dose subanestésicas, los disociotivos alteran muchos de los intimos procesos cognitivos y perceptivos afectados por otras drogas alucinógenas como la mescalana, el LSD y la psilocibina, por lo que también se consideran alucinógenas y transielicos.

Sin embargo, las alactinaciones son mucho menos comunes coo ketarona en las dosis subanestésicos otilizadas para tratar la depresión, y a estas dosis las diferencias subjetivas más signaficativas entre los disociativos y los alucinógenos (como el LSD, la psidocibina y la mescalina) son los efectos disociativos de la ketamina, incluyendo despersonalización, sensación de ser urreal, desconectado de uno mismo, o incapaz de commism las propias acciones, y la descalización, la sensación de que el mundo exterior es irreal o que se está soñando.

En su administración en forma de infusion subanestésica o como spray nasal, la ketamina y su enantiómero, la esketamina, se tratan como opciones de unido rápido para la depresión resistente al tratamiento en el Capítulo 7 y as Justican en Figuras 7 59 a 7 63. Estos agentes también se encuentran en fase de ensayo para eliminar rápidamente los pensamientos suicidas y están apareciendo algunos estudios que combinan la ketamina/esketamina con sesiones de psicoterapia para

econnes. Los sentimientos de disociación pueden utilizarse hapaté acamente para dar forera a las resultados parcote, apóditicos, cúnto se cunsent continuación.

Abusar hasta la aust pencir."

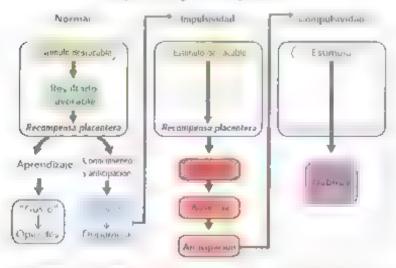
Básicamente Indos los tratamientos actuales para la adicción a sustancias se centran en el "me gusta" y el "quiero" (gusto y deseu) relativo a las drogas, es decit la primera fase de la adicción *impulsada* por la busqueda impulsiva de recompensa (Figura 13-29A). Todos ellus lo haceo bluqueando las acciones agirdas de los receptores (por ejemplo, de la nacotina, el alcohol o los opinides, no hay tratamientos aprobados para los estimulantes). Sin embargo, origino de los tratamientos actualmente aprobados para abuso de sustancias aou capaces de bloquear la migración del control de la parte ventrat a la dorsal (Figura 13-1, y 13-2) y de la impulsividad a la cumpulsavidad (Figura 13-29A). Esto se debe a que un conocemos el mecanismo de esta adaptación neuronal, por la que no podemos (todavía, bioquearla.

Y to que es más importante, ao pacientes adictos: no suelen ser tratados durante la fase de impulsividad cuando todavia están desarrollando la adicción y cuando las acciones de bioqueo de los receptores de los fármacos podrian ser més útil para prevents el condicionamiento estimulo-respuesto. En cambio, tas personas con adicción a sustancias cam ciempre buscan tratamiento durante la fase de compulsividad de su enformedad, una vez que el condicionamiento estamblo-respuesta ya se ha producido y el circuito dei habito está firmemente en control Lamentablemente, actualmente no podemos revertir este (epomeno farmacologicamente, sino sólo mediante la abstinencia a largo piazo, con la esperanta de revertirel condicionamiento estimulo-respuesta con el tiempo. Mantener la abstruencia el tiempo suficiente para que esto ocuera mientras se esta en las garras de la adicción. es el problema para cualquier tratamiento eficaz, por suppostio.

Por otro lado, hay informes anecdóticos de que la combinación de tratamientos psicoformacológicos que pueden bloquear la droga de abuso con la extinción de la recompensa mediante el refuerzo del abuso de esa droga puede factular la reversión del hábito de la droga. ¿Cómo puede un mayor abuso de una droga conducir a no abusar de esa droga? Este povedoso concepto proviêne de observaciones de que cuando los pacientes adictos están en el proceso de búsqueda de abstinencia, a menudo tienen "deslices" y "hacen trampas" Podemos decir que se "caen del vagón" -o cualquier otra expresión para indicar que voelven o consum(s »porque la naturateza de la recuperación es recaer. Si es usted junete, probablemente conozca la expresión "no eres un finete hasia que tehas casdo del caballo stete veces" Eso es porque en la naturaleza de la equitoción -por desgracia- está el

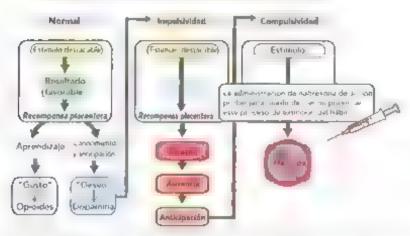


Las malas adaptaciones de la via de la recompensa pueden cambiar et comportamiento de normal a impulsivo y a compulsivo



Fue 124 Males adaptaciones de la vio de la recompensa l'aquierda. En condiciones sormatos si un estimulo destacable provisca un inscriptio de la viola de la recompensa de cono inservicione e a la provincia de la viola de la viola de cono inservicione e a la provincia de la viola de la viola de periodicione de la constitución de la viola de particione e a la imparticione de forma que e impulso por la recompensa piarente a superiodición de la viola de la contra Soniera de la impuritoria de composito por la recompensa piarente a superiodición el cultipor amiento se lepteram prevision. La operación de la recompensa de la viola del la viola de la viola del viola del viola de la viola de

Inversión del aprendizaje de hábitos y el potencial de naltrexona invectable de acción prolongada



Entern + 1.276 Revertir el aprendiraje del hábito. Dodo que el abolide dirigios es una forma de componamiente aprendirdo es conciormente posible indiaci. la extración ramacológica. En el llaso de la debendencia del atcohol o de los opio des lesto poede logicir el recipiramente administrando un antagonor a propio de al mismo tempo que se los sime aflato hol dos opiosdes en ugar de habito lo división de la fista impede la después de la fista el simendo a la mismo de las sistamia. Si este internidir tiene cario el control de entre de la porte de la división de la fista de la fista de la división de la

caerse, especialmente auando se esta aprendiendo. Del mismo modo, la natacaleza de la accuperación es recier. y de hecho, tal ver siete veces o usas antes de llegar a la verdadera abstinencia. El novedoso concepto que aqui se explica aprovecha esta saevitabiolid de mol (ples recaidas pura invertar el cuculto del habito aprendiendo que la recuida ya no es gratificante.

Bobre hesta le sobr edad.

Esta idea atiliza los mecanismos propios del cerebro de neuroplasticidad, aprendizaje y integración de control en el circuito impolsávo computativo para anducio la extramor formatológica. Dado que el abuso de drogas es una forma de comporta niento aprendido, los pacientes con alcoholismo experimentan refuerzo (a través del sistemo opiolde) cuando reme (explicado anteriormente e diastrado en las riguras 13-45 y 13-16). Contrariamente a las creencias anteriores, si desintoxicación y la privación de alcohol no deticien el ansia de hebes, sino que aumentan el consistio posterior de alcohol. Los alcoholicos recuperados suelen mencionar que muchos años después de huber bebido por ultana vez, siguen antitendo unas garas tremendas de beber in pasar por delante de su bar favorito, un vextigio de su hábito alcoholico incompiciamente extitiguido.

Ast, la idea es dar alcohol al alcoholico activo y hacer que como paciente experimente la falta de disfrute, la falta de euforia, y la pérdida del anna por el consumo que normalmente produce el acobol, especialmente el consumo excesivo. El programa consiste en tomar un antagonista opiaceo oral (por ejemplo, naltrexona o nalmefeno) aproximadamente una hora antes de consumir alcohol. Cuando es alcohol ya no produce los efectos desendos debido al antagonista opiacen, deja detener su efecto de refuerzo. Si esta estrategia tiene éxito a corto playo, y se repite una y nita vez, se anicia el proceso de extinción. El paciente aprende poco a poco que no puede sumar más ingesta de nicobol a su antagonista. opiaceo y la bebida deja de ser gratificante. O, al menos, la recompenso queda moy atenuada y el hábito de consumir. alcohoi se extingue, al menos parcialmente, bactendo que la abstinencia final sea más fácil de sicanzar, al menos en teoria. El bloquen de las propiedades de refuerzo del alcohol debilita las respuestas automáticas sin sertido a las señales del enturno para beber. La teoria dice que sibeber no produce un refuerzo, la bebida disminuira. Es igual que el perro pavioviano condicionado, al que se le hace la boca agua con la campana, pero que cuando ya ho asocia la campana a la conuda, tarue o temprano la salivación involuntaria se extrugue; la compana deja de producir salaración.

Conocida como método Sinclair y estrenada en Escandinavia, esta intervención terapeutico para el alcoholismo se ha probado en muchos estudios elínicos con buenos resultados. Es interesanse la observación de que los antaganistas de los opioides son particularmente eficaces estueso cuando se administrar do estueso, ao la novión de que pa de oeber, el aprendicaje por eximundo la recumpenso de abusa del alconol no se asocia con la migesta de alcohor (fugura 13-298). Esto tambiéo puede bacerse cuando se usienta (aracasando) sumar el consumo de alcohor a una myección de naltrexona de acción prolongada. Desgraciaciamento, se prescribe muy poco tratamiento con antagonistas optibides para el traxtorno por consumo de alcohor. Una de las riixones podría ser que el tratamiento con antagonistas optibides es más eñose para reducir el cuasamo encesivo de alcohor que para promover la abstinencia completa.

inyectorse hasta la abatinencia de heroida.

Los investigadores escundinavos y de otros países también han observado que foi malviduos con trastorno por consumo de apandes actuan de farma similar a los que padeces un trastorno por consumo de alcohol en respuesta al ratarmento con antagonistas de los opioides. Es decir los indeviduos dependientes de apioides que intentan

33° Jr 417 to be seen that the oppode dicito de la calle descubren que el apiatde ya noles refuerza. Cuantas más veces se intente pero no selogre el "subidón", más rápido se desarrolla la extinción de su habito, aprendiendo que las invecciones no estánasociadas a la recompensa (Figura 13, 298). La conducta an employed and the later operation so there is lentamente, ya que el acto de myectarse un opinide no es gratsficante. Finalmente, la respuesta condicionada de tomar un optoide en respuesta a extimulus condicionados (señoles ambientales y abstinencia) se extingue (Figura 13-29B). En teoria, el cerebro está "reaprendiendo" a disociar el consumo de opiáceos de los estampilos del pasado y el control vuelve a los circuitos de gociones voluntarias, abandonando los circuitos del hábito involuntario. Desgraciadamente, se prescribe muy poen tratamiento con antagonistas de los opioides a los adictos a los opioides.

Fumar hasta dejar de fumer

Este mismo fenómeno de "engaña" que ayuda al desarrollo de la abstavencia debido a la extración conductual y farmacológica también se ha utilizado para dejar de farmar. Muchos furnadores que siguen tratamientos para dejar de funtar, sin embargo, simultaneumente fismon. Así, estos pacientes sumas los cigarrillos a su parche de riccitira o bupropido, son capaces de calmar el ansia y permites que su hábito se perpetúe a petar del tratamiento.

Sin embargo, con el agontata pareial nicotífico vareniclina no pueden fumar adicionalmente sobre este tratamiento ya que tiene mayor afinidad por los receptores nicotínicos que la propia nichtina y el resultado es la talia de refuerzo del engaño micráras.



se toma varentchna. Si fumat a la vez que se toma varenchna ya no cemerza y esto se repite una y oua vez. como ucurre con el alcohol y los opioides, el labaquismo se extingue como respuesta condicionada a medida que el cerebro "desaprende" el habito de fumar (Ingura 13-29B)

"Dirociación aterapeuticae alucinaciones y empatia? La capacidad de los agentes disociativos, los alucinógenos. y los empatégenos para producir experiençais de tipo místico ha sido ahiazada en culturas antiguas y poblaciones indigenas con fines religiosos y curativos durante signos, ho la era moderna, estos nusmos agentes se usan en un proceso samado "psicoterapia asistida por disociación" para producir estas mismas experiencias coun entorno controlado con un psicoterapeuta. La idea esque los estados misticos con sensaciones de lo ilimitado. la unidad interna y externa, la sacralidad, ra percepción-"noética", la trascendencia del tiempo y el espacio, un estado de ánimo positivo profundo, y la mefabilidad. pueden ser guiados en psicoterapia para "curar" potencialmente algunus de los trastornos más resistentes a Tratamiento de la psiquiatria.

Este enfoque se encuentra en su fase inicial, y los parámetros que podrían conductr a un resultado exitoso. aún están ajendo definicios. Algunas de las variables sun lo que se denumina "set", "setting" y "cast" en soglés. Es decir, cuál es la "disposición" o "set" del paciente, cuál es ei "escenario" o "setting", incluidos los somdos de la salaen la que se produce esta experiencia, y quiénes forman parte del "reparto" o "cast", uncluido el tempeuta y cualquier otra persona presente. Las vaciables de preparación que deben adararse incluyen haber establecido una religión de conforma entre el paciente y el terapeuta de antemano, explicar al paciente lo que el paciente puede esperar, y la selección del fármaco, la dosis y la psicoterapia de acompañamiento. Pocas de estas variables están bien establecidas todavia. La mayoria de estas métodos hastala fecha han ut Jizado ketamina, psilocibina o MDMA para andocir el estado psicológico disociativo o mistico. en la consulta del terapeuta, ententras se lleva a cabola psicoterapia durante varias horas. Las psicoterapiasexception to the regarding as not remove at other ideas. modificación de la conducta basada en mindfulness. terapia de mejora de la motivación, y otras

Psicotecapia asistida con kotamina

El uso de ketomuna y esketamina sin pacciterapia para la depresión resistente al tratamiento queda tratado en el Capitulo 7 e ilustrado en as Figuras 7-59 a 7-62. En la actualidad, los investigadores están evaluando las infusiones subanestésicas de ketamina para el tratamiento del craving y el abuso de una amplia gama de sustancias, como la cocalna, la rucotina y el accobol, con cierto éxito. Una de las ideas que subyacen al uso de la ketamina es promover la plasticidad neuronal prefronta).

eveanse las Figuras 7-61 y 7-62) para invertor la nugración neuronal relacionada con las drogas de ven ral a dorsal (ampliamente tratada en este capitule, véase la Figura 13-29A), y facilitarlo con la ocientación de un psicoterapeuta

Psicoterapia asisti da por psilocibina

Origina/mente ut fizada para el tratamiento de la ansiedad relacionada con et cancer en fase avanzada, el uso de la psilocibina se ha amphado as tratamiento de 115 The part of the a la depresión resistente a, tratamiento, con algunos resultados prefuninares prometedores. La psilocibinatambién se está investigando en el TOC, el dotor diversas. adicciones, la discunción sexual, las cefaleas en racamo. las sesiones cerebrales trau naticas seves y muchas. otras enfermedades. No se sabe si el estado psicológico anducido por la pallocibian a la farmacología de la psikicibina es responsable de algun efecto terapéutico. o si las diferencias entre estas variables y las (noncidas por la ketamina o la MDMA juegan un papel a la hora de determinar que pacientes y con que trastornos, podiçarresponder Queda por esclarecer cuarquier papel de los receptores 5HT,, en el desencadenamiento de cumbios. or eighaidh is teite annth inte as maide grantinger a feis observados con la ketamina

Psicoterapia asistida por MDMA

Aqui se parte de la base de que un estado empático inducido por la MEMA puede ser incluso mejor que un estado místico inducido por la psilocibina o un estado disociativo inducido por la Retamino, en el sentido de que hace que el paciente esté más dispuesto a explorar recuerdos dolorosos. La MIMA se ha estudiado sobre todo en TEPT, intertando reducir los recuerdos traumaticos y los santomas que los desencialenan. El tratamiento de primera línea del TEPT es la terapia de exposición (extinción del miedo), pero hay muchos pacientes para los que la exposición repetida al recuerdo traumatico no mene existo o es demasiado dojorasa. La extinción de los recuerdos que provocan miedo se trata en el Capítulo di sobre trustornos de ansiedad y queda dustrada en las Figuras 8-21 y 8-22.

La MDMA puede proporcionar potencialmente un estado estado, estado, escado estado estado estado estado estado estado en respectado de los recuterdos dolorosos en presencia de un terapeuta, para contextualizarlos y así teducirlos. En el Capítulo II, se aborda el proceso de reconsolidación de los recuerdos traumáncos y se ilustra en las Figuras 8 21 y 8 22. En esta formulación, se cree que es posible debilitar los recuerdos emperonates o incluso borrários en el momento en que se recuerdo traumático en un estado pascológico seguro anducido por la MDMA, y acompañado por un terapeuta inducido por la MDMA, y acompañado por un terapeuta

de confianza y con experiencia, puede facilitar el bioqueo e es debilitarmento de sa reconsolidar dos de los recaerdos egocionares dotorosos.



ADICCIONES CONDUCTUALES

Trastorno de ingosta compulsiva o alracones Puede uno volverse adicto a la comida? "Pueden los circultos cerebrales obligamos a comer? Autoque la vadicción a la connida» todavía no se acepta como magnóstico formal, el trastorno de ingesta compulsiva o atracones (BED, det inglés buige enting disorder) es ahoraan diagnéstico formai del DSM. Cuando los estimulos externos son desencadenantes de hábitos alumentorios maladaptativos que se ejecutan a pesar de una aparente. sacredad y consecuencias negativas pura la salad, se trata de una consunision y un hábito, con la formación de conductas ni mentarias aberrantes de manera análoga a la adicción. n les drogas. La alimentación compulsiva en el 81·10 y la bulinya tendria su reflejo en el cechazo compulsivo de la consida, como en la aporexia nerviosa. El BED se caracteraza pue la pérdida de control sobre lo alimentación, al igual que el abuso de sustancias tiene una perdida de control sobre la búsqueda y el consismo de ana autancia. Para los criterios diagnósticos y descripciones climatas del BED. así como la diferenciación de la bulimia nerviosa, el lector puede constiltar la bibliografía de referencia estándar. En este casa, abordamas el conscructo del BED como un trastorno impulsivo-compulsivo, Breveniente, et BFD se define como la presencia de episodios recurrentes de atracones, en les que se come en un tiempo determinado. una cantidad de comido mayor que la que la mayoría de las personas comeria en un tiempo similar en circunstancias So are regions to the filter for the first to the para satisfacer el hambre y el apetito se cunvierte en algosin sentido, compulsivo, fuera de control y asociado conuna marcada angustia. No todos las personas con BED son obesias y no todas las personas cun obesidad tiener BED. pungor cerca de la mitad de las personas enn BED son oberas. El BFD es el trastorno alimentario más común, peroa menudo no se diagnostica. Muchos médicos so pregintan sobre este trastorno aumque el paciente sea obeso, (al vez por miedo a que sea tomado como una ofensa por el paciente. El una redidad que la mayoria de los pacientes con obesidad que acuden a un profesional de la satud tienen ana condición paquiátrica comorbida, y generalmente buscan tratamiento para ello más que para los atracones. De becho, et 80% de los pacientes oto BED complen los criterios de un trastorno del humor, trastorno de ansiedad, otro trastorno por abuso de sustancias o TDAH. Una cosa que el médico debe recordar es preguntar subre los atracques en pacientes con cualquiera de estas condiciones porque existe un tratamiento y los complicaciones a largoplano de la obesidad son serias (discutido en el Capítulo 5 sobre medicamentos para la psicosis). De hocho, el

procursos de D-anfetarmos fisdera stetamono, analizada en el Capitulo III sobre l'OALL, e duamido en in lugaro IIII de el finico gratamaento aprobado para el REL

Entre los agentes con eficacia y efectos secundarios lun sados usasos (uera de ficha se incluye el topiramato, varios fármocos para tratar la depresión y la nafinesima E. BE.) es otra condición que pertenece al grupo de los trastornos adictivos y se incluye entre los trustornos ampaistivo-compulsivis, ya que lambien se cree que está relacionado con anoma (as en los circustos corticates del estrado en los que la impulsivistad (Figura 13-1) conduce a la compulsividad (Figura 13-2). El mecanismo de la Dianferamina, que revierte los sintomas de los atractices puede no debecse a la supresión del apetito, ya que el ape ito deja de ser el motor del trastorno de atracticis cuando se convierte en algo compusavo. En cambio, se sabe que los estimilantes inducen la neuroplasticidad sopre todo en el estrado.

diputéticamente, la estamulación de la neuroplastacidad estría al podría ayudar a revertur ao conductas relucionadas con la comida que imprande Loutrol ventral a duesal cuando la ajamentación ampulsiva se consierte en cumpulsiva. En cuanto los trantornos ampulsivo-cumpulsivos, la mayoría de los estudios que añaden distintas psicoterapias al tratamiento farmacológico del BED notifica una mejora de la eficacia.

Otras adicciones conductualus

Aunque conductas como las apuestas o ludoputia y elexceso de juego por internet tienen muchos paralelismos con el HED y con los trastornos de abuso de austancias. aun no se reconocen formalmente como "adicciones" conductuales, La adicción a Internet puede implicar una incapacidad para detener la conducta, tolerancia, abstinencia y alívio cuondo se reinicia la conducta. Muchos expertos creer que la ludopatia deberia clasificarse, junto con la drogadacción y la adicción a las drogas y el BED como un trastorno de adicción conductua,/abuso no de sustancias. La ludopatia se caracteriza por rependos esfuerzos infructuosos por dejar de jugar a pesar de las consecuencias adversas, la tolerancia (apostar cantidades de dinero cada vez mayores), retraimiento psicológico cuando no se juega, y alivio cuando se reinicia el juego. Se ha observado la ludopatsa tras el tratamiento con agonistas y agonistas parciales de la dopumina, indicando que la estimulación del sistema mesolimbico de recompensa de la doparisma puede inducte el juego en algunos pacientes. La peurobiología y el trathimiento de otros trastornos conductuales enumeragos en la Tabla 13-1 se están investigando como posibles cambios de ampulsivos o compulsivos y, por tanto, verurales a dorsales, anormales o indeseados. La esperanza es que las terapias útiles para arguno de los trastornos impulsivo-complasivos puedas ser utiles en todo el espectro de trastornos de este grupo.



TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO Y TRASTORNOS ASOCIADOS

El trasforno obsesivo-compulsivo (TOC) se classificada en el pasado como un trastorno de anxiedad (l-iguro- 13-30), pero aliura es situado en su propia categoría. por algunos aistemas de diagnóstico como el DSM 5 En el TOC, muchos pacientes experimentan una intensa necesidad de rea saar actos estereotipicos, ritualisticas, a pesar de tener plena consciencia de la rafta de sentido y de lo excesavo de estas conductas. y a pesar de no tener un desea real de obtener el respitado de estas acciones. Los apos de compulsividad más comunes consister en hacer comprobaciones y en la limpieza. En el TOC, uma inclinación general hacia el hábito podría ser expresada unicamente como evitación, der vándose desde la ansiguad. comorbida que informan. En el contexto de altaattaledad, las respuestas de evitación supersuciosas. podrian ofrecer alivio, lo que refuerza la conducta. El estrés y la ansiedad podrian reforzar la formación de hábitos, ya sean posit vantente o negativamente motivados. Sin embargo, conforme el hábito se vuelve progresivamente compulsivo, la experiencia de altvio podria dejar de ser el impulso, pasando la conductaa un control externo como respuesta condicionada. Se suele considerar que las conductas inflexibles excesivas se realizan para neutranzar la ansiedod o el malestar provocado por obsestones concretas. Paradóficamente, aunque los pacientes de TOC sestenten unpulsados a estas conductas, sucien darse cuenta de que son asia contraproducentes que útiles. ¿Por que las restizan entonces? Más que conceptual gar las conductas compulsívas como orientadas a un

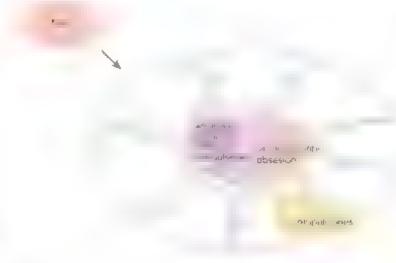
objet vo para reducir la ansiedad (1 gura 13-30), estus rituales se pueden entender como hábitos provor ados de mutera no intencionada a partar de un est mulo del entorno. Por eso algunos sastemas diagnosticos ya no calegorizao el YOC como trastorno de ansiedad

Los hábitos compolitivos provocados por estimulos ambientales en el TOC son hipotericamente el mismo fenómeno deutro de los mismos acorocircuitos descritos a lo largo de este capitulo para la adicción. Por lo tanto, ¿son los pacientes con TOC adictos a sus obsesiones a sus compolitiones? Quertamente, esa es una forma le ver los sintomas del TOC — os pacientes con TOC har demostrado una falta de procesamiento eficiente de la información en su correza orbitofrantal (Figura 13-2,

Rolle to the control of the property of the control of the control

A. igual que los drogadictos, este aprendizaje de hábitos hipotético en el TOC, llamado adicción cuando se aplica a las drogas, el mego y los atracones, puede reduciese o revertirse con exposición y prevencion de la respuesta, que implica la exposición gradual a estimulos o situaciones que provocan ansiedad, y la prevención de la evitación asociada. Este tipo de teranjo cognitivo-conductual tendeta su efecto terapeutico al comper el patrón de evitación compulsiva que confiere continuo mara era en enconstruir como la visioni de ma preció que tronjos a comprobación que tare ver marine resinal bases ad nadecoada for sugade lo isideral las es inpu sumes como reacción es conduct bases a observances appropriates, buse entering lo contrario, las obsessones en el TOE de hecho. pueden ser racionalizaciones post hac de impulsos compulsivus inexplicables. Por desgracia, este mismoapa ne terapia cognitivo-conductuas a mer sa sas demnst against tion is that or tax adjectores it as drogas y conductuales. Si tiene exito, la terupio cognitivo-

Trastorno obsessivo compulsavo Ol. A in se in iestran obsisti arma spicamente asoi ados con el TOC e incluyer obsessivos quo non incluyer y demantina es quo non incluyer y demantina el gin carear no analizar ampulsavos quo istan destinava el propilisavos quo istan destinava el propilisavos quo istan destinava el propilisavo de massivo el propilisavo el mando el propilisavo el pr



conductual revierte habitos en el TOC yn que ayuda. terapéntiquesente a migrar el reurococonto de cuntos! de las conductas del TOC desde la parte dorsal a la parte. ventral, que es donde debe estar. Alguna otra forma de hacer esto mismo puede ser la clave para desarrollar. Tratamientos sólidos para las notociones, la mayonade los cuates cuen au con pocos o nargun fáritiaco o

intervención terapéntica de alta eficacia.

El tratamiento farmacológico de primero línea para el TOC en la actualidad es uno de los ISRS, aunque su eficação es modesta y la mitad de los pacientes (miados con estas agentes muestras respuestas Joco satulacturias. Los tratamientos conductuales, como la terapia de exposición con prevención de la respuesta suelen ser mas eficaces que los tratamientos serutoninérgacos. Porece que las terapias serotor nérgicas suprimen el neurocircuito anormal, mientras que la tempia de exposición puede en realidad revertir ei neurou reuno anormal porque los sintomas siguen mejorando después de suspender la terapia de exposición, pero no después de suspender los ISRS. Aunque los tratamientos de segunda anea con uno de los antidepresivos tricicheos con propiedades serotoninergicas, la clomipramina, con inhibidores de la recaptación de serotunida noradressama (UESN) o con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), merecen tudos consideración, la mejor opción prenacológica piera un paciente que ha frocasado convarios ISRS suele ser considerar dosis muy altas de un ISRS o el aumento de un ISRS con un bioqueador de la serotonina dopamina. Los mecanismos de acción de codos entos agentes ae tratan en detalle en los Capítulos 5 y 7 También se puede considerar la potenciación de un ISRS con una benzodascepina, litto o buspirona. La estimulación magnética transcranea) repetit va-FA(Tr) es un tratamiento para el TOC. Los tratamientos experimentales para el TOC incluyen a estimulación cerebral profunda, o incluso la oblación estereotáctica de as vias impulsivo-compolsivas mostradas en las Figuras 13-1 y 13-2, para los casos más resistentes.

Las afecciones rejacionadas con el TOC pueden tenercjerta respuesta a los ISRS, incluyendo el acapuramiento, tas computs computsivas, pellizcarae la pael y el trastorno dismòrtico corporal, pero no especialmente la tricot ioniunia (arrancarse el pelo compulsivamente). Ningún agente está oficialmente aprobado para ninguna de estas condiciones (Tabla 13-1). El trastorno dismórtico corporal es la preocupación por defectos percibidos en la opariencia personal que causan una conducta repetitiva como mirarse al espejo, acicularse continuamente, y huscar segueidad. Incluso las preocupaciones por la salud, la función corporal y el dolor tal como existen en la topos confeccios y la somatización pueden ser considerados como tipos de obsesiones. Está claro que se necesitantratamientos más sólidos con un mecanismo de acción diferente para el grupo de trastornos obsesivo-compulsivos.

TRASTORNOS IFE DE LOS IMPULSOS

En la Tabla 13-1 se recogen una gran varietad de trascornos que cursan con falta de control de la implasividad, está por demostrar coantos de estos trastornos se pueden conceptualizar dentro del espectro impulsivo-compulsivo, con anormalidades de circultos corneo-estriatules, pero los paraletos descriptivos entre los sintomas impulsavos de estas condictiones diversos y variadas da validere a esta noción. Dado que la impulsividad de magona de estas enfermenades tiene un tratamiento aprobado, nos queda la esperanza de que las intervenciones que funciones en ano de his trasfornos impalsivo-compulsivos puedas ser efectivas en todo el espectro de trastornos que comparten esta misma. dimensión de la psicopatologia. Sin embargo, esto esta por demostrar y tiene el riesgo de samplabear en esceso. algunos trasformes muy complejos y muy diferentes (Tabla 13-1). Un principio general que se esta probando y que: puede aplicarse en toda la línea de estos numerosas y variados trastornos es que las antervenciones que pueden detener la repetición frecuente de conductas impaisivas

dificantes a corto plazo pueden detener la repetsción de los comportamientos impulsivos gratificantes a cotto plazo, evitando que se convictian en hábitos a largo plazo que conducen a malos resultados funcionales.

La agresivalad y la violencia han sido durante mucho tiempo temas confrovertidos en la osiquiatria. Los expertos clasifican la violencia como psicótica, impulsiva o psicopatica, siendo la más común la impulsiva (Figura-13-31). Quizăs de manera sorprendente, el tipo de acto violento menos frecuente es el que se debe a la psicopalia. fria y calculada. La viojencia psicopática parece serla más letal y la que menos responde al tratamiento. si va mada na el 20% de los actos violentos son de la variedad psicótica y requieren tratantiento estandar. si no agresivo, para la enfermedad psicótica subyacente. El upo más frecuente de acto violento es impulsivo, especialmente en entornos institucionales y en particular en pacientes con enfermedades psicóticas subyacentes. (Figura 13-31).

Cada tipo de agresión puede ser atribuible a una disfunción de los ciccuitos neuronales, ya que la violencia. empulsiva está vinculado a los mismos problemas de egu librio entre la inhibicion descendente y los impulsos emocionales ascendentes, como se explica en el Capítulo 12 sobre la agitación en la demencia y tal como se ilustra en las Figuras «2-43 y 12-44. La violencia impulsava puede ocurrir en trastornos psicóticos de muchos tipos, archivendo la psicosis inducida por drogas, la esquizofrenta y la manya bipolar, así como en el trastorno bmite de la personalidad y otros trastocnos ampulsaveemployees about the first execute of business and

subyacente, a menudo con fármacos para la psicosis (ver



La heterogeneidad de la violencia



en clasifica como procédica, impulsiva o pricopática. La forma más comun es la impulsiva y la menos común es la opalir a Aprilan sciamente el 20% de los actos violentos son de la violente actos.

Capítulo 5), puede ser atíl. La agresión y la violencia en estos trastornos pueden consideranse ejemplos del desequalibrio entre señales de "parada" descendentes y los impulsos y señales de "adelante" ascendentes como ya se explicó para la demencia (Figuras 12-43 y 12-44) en algunos otros trastornos imparativos com- ser as

abla 13-1). La agresividad impulsiva puede ser considerada un tipo de conducto adictiva cuando se vuelve cada vez más compulsiva, en lugar de manipuladora y planificada, y un hábito que debe ser extinguido con intervenciones conductuales más que con enfoques puramente psicofarmacológicos.

RESUMEN

Reinos presentado la conceptualización actual de la impulsividad y la compulsividad como dimensiones de psicupatologia transversales a númerosos trustomos psiquad nos consecuentes de gado consecuentes tapote icamente los mismos circuitos subyacentes. Estos trastomos se caracterizan

al principa por la impulsividad definida como comportamientos que con debedes de prevenir porque se preficte la recompensa a corto plazo a la gamuncia a largo piazo. Este tipo de empulsividad está apoticiocamente asignado a un circuito de recompensa prefrontal ventra estratal. La impulsividad quede convertirse ca composividad, definida como en comportamiento originalmente gratificació de recompensa que se converte en un hibito dificia de abandonas debido a la tensión y los efectos de abatanencia. La compulsividad está a tensión y los efectos de abatanencia. La compulsividad está esta tensión. El fracaso del equilibrio centre as unhibición descendente y los empulsos ascendentes es el mecanismo neurobiológico subyacente equitin de la ampulsividad y su transición a la compulsividad y su transición a la compulsividad.

Tanto ais drogas como las conductas pueden ason arse a hipe spirely discompany and a sondimensiones de psicopatologia para anta amplia 👵 👚 Is a seen experiences and a real property of the artiful este Capitulo se analiza la psicofarmacologia de la recompensa y los circuitos cerebrales que cegulan la recompensa. Bernus explicado lo mejor posibje los mecarusmos psicofarmacológicos de las acciones de varias drogas de abuso, desde la nicotina hasta el alcohol. y fambién los opinides, los estimulantes, los hipnóticos se lantes, el caanabis alue nogenos empatogenis y drogas disociativas. En el caso de la nicotina y el alcohol. se aita, zan divergos tratamientos psicofarmacológicos. como el agonista parcial selectivo de la nacetina (APN). a privater alima para desar de tumar, lerapias de sus itación de opioides y los antagonistas de los opioides. para la adjección al alcohol y a los optoides. También se trata el uso de la extinción del habito en el tratamiento de la adicción, así como la evolución del uso de psicoterapia. disociativa/asistida por alucinogenos para los trasformis cesutientes al imitamiento. El trastorno por atracones se expone como la adicción conductua, prototipica, así como su tratamiento con estimisantes. La violencia impulsivase menciona igualmente como una posible forma de trastotno impulsivo-compulsivo.

Lecturas recomendadas y bibliografia seleccionada

Bibi ografia general Libros de texto especializados

- Brunton LL (ed.) (20-8) Goodman and Gilman's The Plan manageral Budy of Therapestics. 13th edition New York, NY. Metarase Medical.
- it yehopitarmacology. 5th edition. With ngton,

 American Psychiatric Publishing.

Bibliografia general II bros de texto de la serie de Psicofarmacología esencial de Stahl

- Commings M. Stab. SM (2021) Management of Complex, Treatment Resistant Psychiatric Disorders. Cambrings Cambridge University Press.
- Goldberg J. Stahl SM (2021) Practical
 Psychopharmacology: Cambridge Cambridge
 University Press
- Kaluls A, Kwentus J, Preskorn S, Stabl SM eds.) (2012) Essential CNS Drug Development. Cambridge Cambridge University Press.
- Marazzitti D, Stahl SM (2019) Evil. Terrorism and Psychiatry. Cumbridge Cambridge University Press.
- Moutier C, Pisani A, Stahl SM (2071) Stahl's Handbooks. Suicide Prevention Handbook. Cambridge: Cambridge University Peest.
- Poppagallo M, Smith H, Stah, SM (2012. Essential Pain Physical Sciences of the Prescribers Guide Cambridge Cambridge University Press
- Reis de Oliveira I. Schwartz T. Stahl SM. (2014) integrating Psychotherapy and Psychopharmacatogy. New York, NY. Routle-gr. Phys.
- Silbersacio SD, Marmura MJ, Hstangkuo Y, Stahl SM (2016) Essential Neuropharmocology: the Prescribers Guide, 2nd edition, Combridge University Press.
- Stahl SM (2009) Stahl's Illustrated: Antidepressonts. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2009) Stahis Hustrated: Mood Stabilizers. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2009) Stahl's illustrated: Chronic Pain and Fibromyaigas. Cambridge: Cambridge University Press.

- Stahl SM, Mignon L (2009) Stahl's Illustrated: Attention Oeffeit Hyperactivity Disorder Cambridge Cambridge University Press.
- Stahl 5M, Joignon J. (2010) Stahl's Illustrated Autysychotics. 2nd edition. Cambridge. Cambridge. University Press.
- Stahl SM, Grady Mbd (20)0) Stabl's Illustrated: Austety and PTSD. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2011) Essential Psychopharmacology Case Studies, Cambridge Combridge University Press.
- Stahl SM (2018) Stahl's Essential Psychophormacology the Presentiners Goode Chatteen and Adotestents Cambridge Cambridge University Press.
- Stald SM (2019) Stabl's Self-Ameriment Examination in Psychiatry Multiple Choice Questions for Chineiann, 3rd edition. Cambridge Cambridge University Press.
- Stahl SM (2021, Stahl's Essential Psychopharmacology the Prescribers Guide, 7th edition, Cambridge Cambridge University Press.
- Stahl SM, Davin RI (2013) Best Practices for Medical Educators, 2nd edition, Combridge: Combridge University Press.
- Stabl SM, Grady MM (2012) Stable Blustented: Substance Use and Impulsive Disorders. Cambridge Cambridge University Press.
- Stah, SM. Moore BA (eds.) (2013) Anxiety Disorders; a Concise Guide and Casebook for Psychopharmocology and Psychopharmocology and Psychopharmocology Routledge Press.
- Stah, SM, Murrimette DA (2014) StahB Illustrated Viotence: Neural Circuits, Genetics and Treatment Cambridge Cambridge University Press.
- Stati SM, Mirrissette DA (2016) Stabil Hustrated Sleep and Wake Disorders, Cambridge Cambridge University Press.
- Stab) SM, Marrissette DA (2018) StabPe littatinited: Dementia, Cambridge Cambridge University Press.
- Stahl SM, Schwartz T (2016) Case Studies: Stolifs results in the system plan materials of enhance 2. Cambridge Cambridge University Press.
- Stein DJ, Lerer B, Stahi SM (eds.) (2012) Essential Evoto is Bose Ps - Indian nations, 2 agent and Cambridge Cambridge University Prets.
- Warburton KD, Stahl 5M (2016) Violence in Psychiatry Cambridge: Cambridge University Press.
- Warburton KD, Stahl SM (2021) Decriminatizing Mental Illness. Cambridge: Cambridge University Press.

Capítulos 1–3 (Neurociencia básica): Libros de texto

- tyrne JH Roberts E. (eds.) (2004) From Molecules to Networds. An Introduction to Cellular and Malecular Neuroscience. New York, NY. Elsevier.
- Charney DS, Buxboum JD, Skar P Nestie: EJ (2018)
 Charney and Nestiers Neurbiology of Mental Illinois, 5th
 edition, New York, NY Oxford University Press.
- Iversen I. a. Iversen SD, Bloom FF, Roth RH (2009) Introduction to Neuropsychopharmacology. New York NY, Oxford University Press.
- Meyer JS, Quenzer LF (2019) Psychopharmacology

 f g the Brain, and Behavior 3rd ed tion. New York.

 NY Singuer Associates, Oxford University Press.
- Nestler El, Kenny Pl, Russo Sl, Schaefer A (2020)
 Alalecutar Neuropharmacalogy: A Foundation for
 Clinical Neuropharmacalogy: A Foundation for
 Clinical Neuropharmacalogy: A Foundation for
 New York NA
- Purves D. Augustair GJ, Fitzpatrick D, et al. (2018) Neuroscience, 6th edition, New York, NY Smauer Associates, Oxford University Press.
- Squire LR Berg D. Bloom FE, et al. (eds., (2012 Fundamental Neuroscience, 4th adition, San Diego, CA. Academic Press.

Capítulos 4 (Psicosis, esquizofrenia y las redes de neurotransmisión de dopamina, serotonina y glutamato) y 5 (Actuación sobre los receptores de dopamina y serotonina para la psicosis, el humor y más allálos llamados "antipsicóticos")

Redes neuronales - Serotonina, Dopamina y Glutamato: Bibliografía seleccionada

- Alex KD, Pehak EA (2007) Pharmacological mechanisms of serotoninergic regulation of dopamine neurogansmission. Pharmacol Ther 113: 296-320
- Amargos Bosch M. Bortofozzi A, Buig MV, et al. 2004)

 Co-expression and in vivo interaction of serotonin LA
 and sententia 2A receptors in promote moreover or
 prefrontal cortex. Cerbral Cortex 14: 281-99
- Brez MV. Cercata MC, Jerusalinsky DA (2018) NMDA receptor subunits change after synaptic plasticity aduction and learning and memory acquisition. Neural Plast. doi. org/10.1155/2018/5093048.

- Beanher JM, Gametd nov RR (2011) The physiology, signaling and pharmacology to departure receptors. Physiology Rev 63 - 8, 111.
- retimer A., Quentin E., Diaz St., et al. 2028. Positive egulation of explic serotooni neurons by serotonic 2B receptors. Neuropsychiphirauteology 42, 1623-32.
- Catabresa P Piccom B, Toxo A, Ginghers V D: Fillippo M (2014) Direct and indirect pathways of basal gangha, a carried reapproxed. *Nature Neurosci* 17, 1022–10
- Cathola A, Devroye C, Drotel G et al. (20.9) Seroton_en 38 receptors in the sat dorsal raphe nucleus exert a GABA mediated for a combitor control on secotor in neurons. Exp Neurol 331–57–46
- De Bartokimen A. Flore G. Iasevol: F (2005) Dopamine glutamate interaction and antipsychotici mechanism of action implication for new pharmacologic strategies in psychosis. Curr Pharmaceus Design 1 356 94
- Descript MR, Wichmann T (2007) Circuits and Circuit disorders of the basic ganglia. Arch Neurol 64: 20-4.
- Fink KB, Gothert M (2007) SHT receptor regulation of neurotransmitter release. Plantmacol Rev 59: 360: 41.
- Hansen KB, Yi F Perszyk RE, et al (2018) Structure, canchon and allosteric mode at ion of NMDA receptors, I Gen Physiol 190: 108 (+108
- Homayoun H. Moghaddam B (2007) NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal on a local seconds and managements I semi-27 (1496-500)
- Nicell RA (2017) A brief history of long term potentiation. Neuran 93: 261-99
- Paoletti P, Neyton J (2007) NMDA receptor subunits: function and pharmacology. Garr Open Pharmacol 7: 39–47.
- Scheethals N. MacGillavry HD (2018) Functional 193, a start of presynagine garta autoreceptors afor Cen Neurosci 91, 82-99
- Sokoloff P, Le Foil B (2017) The dopamine D, receptor a quarter century later. Eur I Neurosci 45: 2-19
- Stab. SM (2017) Danzled by the dominion of dopon neclinical rules of D_a, D_a, and D_a receptors, CNS Spectrums 22: 305.

Teorías de la psicosis basadas en dopamina, serotonina y glutamato, incluyendo esquizofrenia, psicosis en la enfermedad de Parkinson y demencia asociada a psicosis

Aghajanian GK, Marek GJ, 2000) Serotonin model of ichizophrenia: emerging role of glutaniate mechanisms. *Brain Res Rev* 3, 302-12.

- Rimonified MAP Morgan C.A. Egerton A. et a. (2014). Thepain herger function in casmabin asers and its relationship to compable induced psychotic symptoms. Biol Psychiatry 75: 470–8.
- Brugger SP, Anclesca J, Alis Dargbam A. et al. (2020). Heterogeneity and structal departure function on schizophrenia: meta-analysis of vortaine. Biol. Psychiatry 67, 215–24.
- Bubenikova-Valesuva V, Horacek J, Vsajova M, et al. (2008) Models of schoopbrenta in homans and anima chased on jobibings of NMTA receptors Neurosci Biobehia Rev. 32, 1014–23.
- Zemjaha A. Murray RM. McGuire PK (2012) Dopamine synthesis capacity in patients with treatment resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 169: 1203-10.
- Driesen N. McCarthy G. Bhagwagar Z, et al (20-3).
 The impact of NM,DA receptor blockade on human working memory related prefrontor function and connectivity. Neuropsychopharmacol 38: 2613–22.
- gerton A, Chaddock CA, Winton Brown TT, et al. (2013) Presymptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra high risk for psychonis: (100 gs/ii) at second cohort. Biot Psychiatry 74, 106-12.
- Gellings one N Ray agos o MP Matier C State NM
 2012 to hopbe may they to be stated as follows
 they are plat to have as at a to be
 Neuroscience of Hollocomotions, Jardet R, Thomas P,
 Cachin A and Pins D. (eds.), Berlin: Springer, 471-92.
- Flowes OD. Bose SK, Tuckhetmer F. et al. (2011) Dopamine synthesis capacity before onset of psychosas a prospective 18F DOPA PET unaging study. Am J. Psychiatry 169: 13, 1–17
- Howes OD. Montgomery AJ. Asselin MG, et al. (2009)
- Elevated structal dopomine function lanked to prodromal again the hisophrenia. And Gen Populates 66 (April 1997)
- Inshar S. Nour MM. Verrocese & et a 1701. A ext of the last squared edoparume hypothesis of psychosis or a posal size assure and acquired and approbipolar affective disorder and schizophrenia. JAMA Psychiatry 74: 1206–13.
- Lodge Crace AA (20) . A approximatell beingulation of departine system function and the paramphysiology of schizophrenia. Trends Pharmacol Sci 32: 507–13.
- McCutcheon RA, Abi Daugham A. Howes OD (2019) Schizophrenta, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. Trends Neurosci 42: 205–20.
- Mizrah: R. Kenk M. Suridian I, et al (20,4) Stress unduced dopamine response to subjects at chincal high risk for schizophrenia with and without concurrent cannabia san: Neuropsychopharmacology 39: 1479-89

- Paz RD, Laronn S, Atzara M (2008) (duramatization) dys macteur in soliteuporenta f tres basis neuroscience to chinteal psychophas — dugy Fin Neuropsychophasimicol \$8: 774-86
- Stalt SM (20-6, Park) isons disease psychologic has a sensoring dopamine imburance syndrome. LAS Spectrums 21, 355-9.
- Stab. SM (20-8) Beyond the dopo mine hypothesis of schrophienia to three neural networks of psychosis dopamane, serotorin, and glatamate. CNS Specirims 23: 187-91.
- Websitein J., Chohan MO. Strate nometine (2017). Pathway-specific dopartime abnormalities in scheapphrena. Biol Psychiatry 8, 31–42.

Esquizofrenia general Bibliografia seleccionada y referencias recientes

- Alphs LD, Summerfelt A, Lann H, Muffer RJ (1989) The New York of the Assessment of the Common to assess negative symptoms of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 25: 159-63
- Arango C, Rapado-Castro M. Reig S, et al. 2012)
 Progressive brain changes in children and adolescents
 with first-cplsode psychosis. Arch Gen Psychiatry 69

 6-26
- Cruz DA, Weawwer Cl., Lovallo EM, McIchitzky DS, Lewis DA (2009) Selective alterations in postsynaptic markers of chandelter cell inputs to cortical pv. a piece neurons in subjects with schizophrenia Nere psychopharmacology 34, 2112–24.
- Dragt S, Nieman DH. Schulkte-Latter P, et al. (2012). Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at the art place sector assessment of the Postine to Science 25, 45–55.
- Eisenberg DP, Berman KF (2010) Executive function, all circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 35: 258–77
- Poti DJ, Kolov R, Guey LT, Bromet EJ (2010) Cannabuuse and die course of schizophrenm: 10-year follow upafter first hospitalization. Am J Psychiatry 167–93-
- Fusgr-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. (2012) Predicting sychosts: meta-analysis of transition outcomes in other common rig. climica. St. Acto Contractinally 69: 220-9
- Goff DC, Zeng B, Ardelant BA, et al. (2018) Association of hippocampal strophy with duration of untreated psychologisms are molecular. The matter of many points a antipocycholic treatment of first opticide psycholic treatment of first opticide psychology 75: 370-8.
- Henry P Amminger CP Harris MG et a. 20 of The EPPIC follow up study of first optiode psychostic longer term clinical and functional outcome 7 years after under admission. J Clin Psychiatry 71, 716–28.

- Katte JM. Robinson DG. Schutter NR et al. (20.6). Comprehensive versus moul communicate care for fire optsode psychoids. 2 year outcomes from the N-MH RAISE early treatment program. Ant i Psychiatry 1, 3, 362–72.
- Rendler KS, Ohlsson H, Sundquet J, et al. (2019)
 Prediction of onset of substance induced
 disorder and its progression to schizoplanesa in a
 Swedish National Sample And Psychiatry 176: 711-19
- Large M. Sharma S. Compton MT. Slade T. Nielssen O. (2011) Cannabia use and earlier ontel of psychosis. Arch Gen Psychiatry 68: 555–51.
- Lieberman JA, Small SA, Girgis RR (2019) Early detection and preventive inservention in schizophrenia: from funting to reality. Am J Psychiatry 176: 794–810.
- Mechelli A, Riecher Rossler A. Meisenzahl EM et al. 2011) Neuromacomica; abnormalines that predate the oniet of psychiais. Arch Gen Psychiatry 68: 489-95
- Morrissette DA, Stahl SM (20, 4) Treating the violent patient with psychosis or impulsivity utilizing a monotherapy. CNS Spectrums 19: 439-48.
- Stabl SM (2014) Deconstructing violence as a reedical syndrome: mapping psychotic, impulsive, and predatory subtypes to mailunctioning brain circuits. CNS Spectroms 19: 357–65.
- Stahl SM (2015) is unpulsive violence an addiction? The habit hypothesis. CNS Spectrums 20: 165-9
- Stabl SM, Morrostette DA, Cummings M (2014) Caufornia State Hospital Violence Assessment and Treatment (Cal- VAT) guidelines. CNS Spectrums 19: 449–65.
- Wykes T. Huddy V, Cellard C, McGusk SR, Czobar P (2011) A meta-apalysia of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. Am J Psychiatry 168: 472–85

Disconesia tardía y tratamientos

- Artukoglu BB, La F, Szejko N, et al. (2020) Pharmacologic treatment of tardive dyskinents: a meta analysis and systematic review. J Clin Psychiatry 81 et 11
- Bludayastn R, fithernandaford O, Friedman JH (20-8) Opdating the recommendations for treatment of lardwe syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. J Neurol Sci 389: 67-75.
- Carbon M. Kane JM. Leucht N. et al. 2018. East—of dyskinesia risk with first- and second-generation antiphychotics in comparative randomized controlled trials: a meta analysis. World Psychiatry 173: 330–40.
- Chrome I. (2017) Valbenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication – what is the number needed to treat, number needed to harm and

- tikefthand to be helped or harmed? Int I Clin Privatice, doi.org 10.1111/j/sp. s.2964
- Cutorian L (20) 75 Decret abendance for tarchive to the second and supercover movel medical con-what is the number needed to treat, miniber needed to be helped or harmed? In: J. Chin Practice, docume, 0.1111 [dep 13030].
- Jacobien FM (2015) Second generation an ipsychotics and tardive syndromes in affective illness, a public health problem with neuropsychiatric consequences. Am J Public Health 103 (e)0-16.
- Normano N, Jankovic J. 2018) Treatment of tardive dystancsia: a general overview with focus on the vencular monoamine transporter 2 inhibitors. Drugs 78: \$25: 41
- Stahl SM (2017) Neuronal traffic signals in tardive cyskinesta, not enough "stop" in the motor structum. "NS Spectrums 22, 427–54.
- Stahl SM (2018) Mechanism of action of vesicular monoantine transporter 2 (VMAT2) inhibitors to tordive dyskinesia: reducing dopamine leads to less "go" and more "stop" from the motor striatum for ribual therapeutic effects. CNS Spectrum 23, 1–6.
- Stahl SM (2018) Comparing pharmacological mechanisms of action for the vesicular monoamine transporter 2
- (VMAT2) inh hitors vulbenazine and deutetrubenazine in treating tardive dyskinesia; does one have accomages over the other? CNS Spectrum 23: 239-47
- Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. (2010)
 Incidence of landive dyskinesia with atypical versus
 conventional antipsychotic medications: a prospective
 conort scally of an Psychotic versus 4

Inyectables de acción prolongada

- Bressis S Veg till. MR Taxini D et al. 2014. The rate of tong acting tectable ontopsychothesis substants entitle and the applications. Physics the propherometry explanation of the control of the contro
- Is situated 1. Note M. Horenstein M. et al. (1.0.3) and acting injectable versus oral antipsychology in soft office oral as steel and review and injet analysis of migrar image studies. J. Clin Psychiatry 74: 957–65.
- MacEwan JP, Kamat SA, Duffy RA, et al. (2016) Hospital readmission rates among patients with schizophrenia treated with long acting injectables or oral antipsychotics. Psychiatr Serv 67: 1183-8.
- Stever JM (2013) Understanding depot and swelfast of a seed goods to kinetics. As Spect are 18:58:68.
- Meyer JM (2017) Converting oral to long acting per able at it seems in a gonde on the prepieter CNS Spectrums 22: 17-27

- Stabi SM 2014) Long acting meetable antipsychotics should be feet by Fest? 4 NS Spectrum, 19 3-5.
- Tiazonen J, Frankka F. Eaylor M, et al. (2011) A nationwide cohort study of unit and depot antipsychotics after first lumpitalization for schigophrenia. Am J Psychiatry 168: 603-9.

Fármacos serotoninergicos y dopaminergicos para la psicosis y el humor, actualizaciones y nuevos fármacos

- Berry MD, Gametd nov RR. Hoener MC, et al., 2017). Pharmicology of human trace anane associated receptors: the appentic opportunities and challenges. Pharmicol Ther 180-161-80.
- Brannasi S (2020) KarXT (a new member in antipsychotic based on nanomeline) is superior to placebo in patients with schizophrenia, phase 2 chinical trial results. Absurict, American Society of Chinical Psychopharmacology Apatual Meeting.
- Citrome , (2015) Brexpiperatule for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder a systematic tessew of the either a season of the first approved antipsychotic what is the number needed of the post increase in the last and the behalf or harmed? Int I Clin Pract 69: 978-97
- Correll CU, Davis RE, Weingurt M, et al. (2020)
 1-fficacy and safety of luminteperone for treatment
 of achizophrenia, a randomized clinical trial. JAMA
 Psycholtry 77: 349-58.
- Dedic N. Jones PG. Hopksto SC, et al. (2019) SEP363856.
 a poyel psychotropic agent with unique non D, receptor mechanisms of actions. J Pharmacol Exp Ther 371: 1-14.
- Earley W. Burgess MA, Reseda L, et al. (2019)

 Car phartie real ent of appear appression a
 ran tomized double blind placebo-controlled phase 3

 study. Am J Psychiatry 176: 439–48
- Gainetdinov RK, Hoener MC, Berry MD (2018) Trace amines and their receptors. Phormacol Rev 70: 549–620.
- A non-D₂-receptor-bloding drug for the treatment of schizophrenia. New Engl J Med 382; 1407–506.

DT y su tratamiento

- Jieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. (2016) ITI 007 for the treatment of schizophrenta: a 4-week randomized, double-blind, controlled trial. Biol Psychiatry 79: 952-6.
- Lockel A, Cocchiaro J, Silva R, et al. (2014) turnatione mounthrapy in the treatment of hippilar I depression:

- a randomized double-blood, placebo-controlled at aly Am (Province) 17, 160-8
- Cochet A. Cucchaeo J, Silva R. et al. (2014) Euresidone as adjanctive therapy with fit mins or valproute for the measurest of bipular I depression: a randomized double blind, placebo-continued study. Am J. Psychiatry 171, 169-77.
- Marder SR. Davis JM, Countaro G (1997) The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis combined results of the morth American (right J Clin Psychiatry 58: 538: 46)
- McIntyre RS, Support T. Early W, Parel M, Stuhl SM (2020) Cariprazine efficacy to bipolar I depression with and without concurrent manus symptoms, post-hoc analysis of three random zerf. placebo-controlled studies. CNS Spectrums 25: 502-10.
- Meyer JM, Stahl SM (2020) Stahts Handbooks the the moral Handbook Cambridge Cambridge University Press.
 - Sometic College (1998) is a state of employed of the control of the very sold in the deposite of the control of
 - Pei Y, Asif Ma Ik A, Canales JJ 2016) Trace amines and the trace antine-associated receptor 1. pharmacologyneurochemistry and clinical amplications. Front Neurosci 10: 148
 - Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA (2005)
 Relationship between duration of unfreated psychosis and outcome to first episode schizophrema: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry 162: 1785-864
 - Roth BL. Ki determinations, receptor binding profiles, agonas und/or amagon's tour ional data. The amagon's tour ional data by the National Institute of Mental Health's Psychologists Program, Contract # HHSN 271 2008-00025-C (NAMH PDSP). The NIMH PDSP to directed by Bryan L. Roth MD. PhD at the University of North Carolina at Chapel Hill and Project Officer famic Driscol at NIMH Bethesda MD, USA. For experimental details please refer to the PDSP website http://pdsp.med.one.et/
 - Schwartz MD, Canales J, Zucci R et al. (2018) Trace amine associated raceptor 1. a multismodal therapentic larget for neuropsychiatric diseases. Expert Opin Ther Targets 22: 513–26.

- Shekar A. Potter W./. Lightfoot J. et al., 2008, Seletive concurs or receptor agondst canonicline as a investtional neutrappi anch for school. 163, 1633-9.
- Styder GL, Vanover KE, Zhu H, et al. (2014)
 Functional profile of a novel modulator of serutosin.
 dopainine and glicamate neurotransmission.
 Psychopharmacology 232, 505–21
- Stahl SM (2011) Classifying psychotropic drugs by mode of action and not by target disorder. CSS Spectrums 18, 113–17
- Stahl 5M (2013) Rote of at adrenergic attragonism in the mechanism of action of doperationer reducing entrapycamidal symptoms. CNS Spectrums 18: 285–8.
- Subt SM (2014) Closepure is now the Lore for more clinicians to adopt this orphan? CNS Spectrums 19: 279-8
- Stahl 5M (20)6) Mechanism of action of breapprazale comparison with aripiprazule. CNS Spectrums 21, 4-6.
- Stahl SM (2016) Mechanism of action of campingage CNS Spectrumi 21-123-7
- Stabl SM (2016) Mechanism of action of pimavanserin in Parkintons disease psychosis: targeting serotonen SHT₁₄ and SHT₂, receptors, CNS Speciams 21, 271-5.
- Stabl SM (2017) Drugs for psychosis and mood: anuque actions at D_p, D_p and D_p disparaine receptor subtypes, CNS Spectroms 22: 375–84
- Sub-SM Care have a poner 12 et at 20.3 Effectiveness of harasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, otanizapine, or placebo: a 6-month open-label study. J Clin Psychiatry 74: 507–15.
- Stahl SM, Laredo SA, Moerijssette DA (2020) Cariprazine as a ceamery across the hyperan speciment of depression to manus mechanism of action and review of clinical data. Ther Adv Psychopharamical 10: 4-11
- Stahi SM, Morrisette DA, Citrome L, et al. (2013) "Metaguidelines" for the management of patients with achtrophrenia. CNS Spectrums 18: 150-62.
- Suppes T, Silva R, Cuccharino J, et al. (2016) Larandone for the treatment of major depressive disorder with mused features: a randomized, double blind placebo controlled study. Am J Psychiatry 173, 400-7.
- Tarazi F, Stahl SM (2012) Doperidone, asenupine and lurasidone: a printer on their current status. Expert Opin Pharmacother 13: 1911–22
- Thase MF You akan M 5km A et al. 20 5 LH cocy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depress in disorder. Can Psychiatry 6 12:5 1.
- Zhang L, Hendrick JP (2018) The presynaptic filmed a agreed lumate person arts as a postsynaptic D2 antagonist. Matters doi: 10.19185/ matters.201712000006.

Capiti los o Trasto noc lel 11 nor) and 7 (Tratamiento de Trastornos del humor), incluyendo redes neuronales

Noradrena i a y GABA Noradrenali io, GABA y esteroides neuroactivos: Bibliografía seleccionada

- Alvarez LD, Pecci A, Estrin DA (2019) Ib searach of GABA A receptor's neurosteroid binding sites. J Med. Chem. 62, 5250, 60.
- Berelo D, Hogenkamp D, Gee KW et al. (2020) Realismy. In: Non-ternal and internal resemble result modulators of the GABA A receptor. Nourobiol Stren 2: 100:102
- Chen ZW, Bracomonies JR, Budetter MM, et al. (20;9) Multiple functional neurosteroid binding sites on v MFA A sections to a floor conflict a dop em/10.137/journal. pbio.3000157
- Gardon JL, Girdler SS, Meltzer Brody SE, et al. (2015)

 Observe horror fluctuation read and 11PA

 ax a dysregulation in perimenopausal depression: a
 novel heuristic model. Am J Psychiatry 172: 227–36.
- 5AGE 217 in patients with major depressive disorder. New Engl / Med 381 903-11
- Luscher B. Mobler II (20-9) Breastnothoe, a neurosteemd are idepressure. The cares the LAPAR participal with it type thesis of depressions and day misser to range the 80-80 and its 8-51.
- Marek GJ, Aghayanan GK (1996) Alpha "B-adrenoceptor- mediated excitation of phriform cortical interneurons. Eur J Phirmacol 305, 95–100
- March 67 Art anaman, ik. 1999; SHT receptor or attention and choose plot activation, noncessex charry provided and entirely are ly by a milar count for modular refrigitation of extra filling manufacture. 97, 900
- Metizer Bridg S. Karles St. 2020. A toppognanous conpostpartum depresaion: role in pathophysiology and watment. Neurobiol Stress 12: 400212.
- Pieribone VA. Nicholas AP, Dageriand A, et al. (1994, Distribution of a phant a better repeats a sarbrant revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype specific probes. J Neurosci 14, 4252-68.

- rice DT Lethowitz RJ. Caron MG, et al. (1994)
 Lucalization of mBNA for three discinct alphall
 adreneigh, receptor sybtypes in human tissues
 implications for human alpha adreneigic physiology
 Mrs Pharmacul 45: 171-5.
- Ramos BP. Arnsten AFT (2007) Advertergic program is a land cognition: focus on the prefrontacortex. Pharmical Ther 111: 523-36.
- Santana N., Mengos G., Artigas F (2013) Expression of alphal adrenergic receptors in rat prefrontal cortex cellular colocalization with SET preceptors. Int J Neuropsychopharmacal 16: 1139-31
- Zorumek, CR, Paul SM, Govey DF, et al. (2019) Neurosteroids recepture and beyond. Neurolini Stress 11: 100196

Trastornos de humor - Depresión, Trastorno bipolar: Bibliografía seleccionada y referencias recientes

- Bergink V, Bouvy Pr. Vervoort JSP, et al. (2012) Prevention of postpartium psychosis and munia as women at high risk. Am J Psychotry 169: 609-16.
- Bogdan R. Williamson DE, Harirt AR. (2012) Minerajocoeticoid receptor Iso/Val (185522) genotype moderates the association between previous childhood emilional neglect and amygdala reactivity. Am J Psychiatry 169: 515-22.
- Brite: D. be more A. A. A. S. Source of a season and depression, interoglia activion, extracellular interovesicles and micro RNA dyacegoration. Front Cell Neurosci 9: 476.
- Fiedonovicz JG. Enducott J, Leon AC, et al. (2011) Subdireshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to hipolar disorder. Am J Psychiatry 168: 40–8.
- Goldberg JE Perks RH, Bowden CL, et al. (2009) Manus symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with hipotar disorder, financy from the STEP BD. Am J Psychiatry 166: 173–81
- McLittyre RS, Anderson N, Baune BT, et al. (2019) Expert consenium on acreering assessment of cognition in psychiatry. CNS Spectrains 24, 154–62.
- Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. Neuropsychopharmacology 35: 192–216
- Rao U, Chen LA. Bidesi AS, et al. (2010) Hippocampul changes associated with early life adversity and vulnerability to depression. Biol Psychiatry 67, 357–64.
- Roiser JP, Emoti R, Sahakan BJ (2012) Cognitive mechanisms of treatment in depression. Neuropsychopharmacology 37: 117–36.
- Rotser JP Sahakian BJ (2013) Hot and cold-organiton in depression. CNS Spectrums 18: 139-49

- Roy A. Gordaetsky & Vaan Q. Coldman D. Enock MA (2010) Interaction of FARPS, a screw reliced gene with hildlinous travina increases the last for a Tempting smalle. Neuropsychopharmocology 35: 674–83
- Seminovida M, Quiniivan L, Ogrady T et al. (2019)

 Cognitive function rollowing a major depressive epitode a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychone 96: 851–65
- SIa SAI (2017) Psychiatric phormacogenomics how to integrate auto clinical practice CNS Spectrums 22, 1–4
- Stan, SM (2017) Mixed-up about how to diagnose and treat mixed leatures to major depressive episodes. CNS Spectrums 32: 111–15.
- State SM, Morrissette DA (2017) Does a "whiff" of manin in a major depressive episode shift treatment from a classical anudepressant to an atypical/second generation untipsycholic? Bipular Disord 19: 595-6.
- Star: S&I, Minrissette DA (2019) Mixed mond states. builled, bewirdered, befuddled and bemused. *Bipular Disord* 21, 560-1.
- Stab. SM. Morrosette DA. Faedda G. et a. (2017) Candelones for the recognition and management of moved depression. CNS Spectrums 22: 203-19.
- Vatham U.N., Lattle Pf. Sossi V, et al. (2012) Position emission tomography attidy of the effects of tryptophan depletion on brain serotomic receptors in subjects recently remitted from major depression. Arch. Gen Psychiatry 69: 60. 9.

Fármacos serotoninérgicos y dopaminergicos para el humor Ver referencias anteriores para los Capítulos 4 y 5

Ketamina/Esketamina y antagonistas de NMDA (Dextrometorfano, Dextrometadona)

- Aun het Rot M. Collins KA. Murrough JW, et al. (2010) Safety and efficacy of repeated dose intravenous ketamine for treatment resistant depression. Biol Psychiatry 67: 139-45.
- Abdallah CG, DeFeyter HM, Averili LA, et al. (2018)
 The effects of ketamine on prefrontal glutamate
 neurotransmission in healthy and depressed subjects.
 Neuropsychopharmicology 43: 2154–60.
- Anderson A, assifesca DV, Macobien M et al. (2019)
 Efficacy and safety of AXS-05, an oral NMDA
 receptor antagonist with multimodal activity, in major
 depressive disorder results of a phase 2, doubte blind
 active controlled trial. Abstract, American Society of
 Clinical Psychophaemacology Annual Meeting.
- neuronal VEG1 signaling in the prefrontal cortex in the appropriate cortex in the appropriate cortex in the appropriate cortex in the state of kelantic Appropriately 76: 388-400.

- Daz Granados N. Ibraham LA, Brussche NE, et a... 2074) al resolution of soncalul ideation after a single influsion of an 74 methyl. Disapartate autoganissis patients with treasment resistant depressive disorder. J. Clin Psychiatry 7.: 1605–11.
- Different RS, Voleti B (2012) Signaling pathways

 and only or on her vision and it was read to depressions novel mechan situs for rapid acting agenta.

 Trends Nouros. 35, 47, 56.
- Awver M. Junia. RS 20, 57 A. mat. or or main sanar target of capanitycin and synaptogenesis: note in a note of part of the control of the con
- Fu DJ, tonescu DF, L. X, et al. (2020) linkeramme nasal sprity for capid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal idealino with intent double blind randomized study (ASPIRE R) f Clin Psychiatry 61, doi:org/10.4086/
- Havang Mareredt P at 1 x (at 1 to The MMDA antagonut deciromethadous acutely improves depressive like behavior in the forced awar sest performance of rats AA Rev Public Health 34: 119-38.
- Laster G (2020) Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression. CNS Spectrums 25, 445-7
- Three are Day markers have the service of a counce of improvement in depressive symptoms to a single introvenous infusion of ketamine vs. addon riluzole results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. Neuropsychopharmicology 2, 3
- Li N. Lee, Jin JU, et al. (2010) mTor-dependent synapse in matter and new the rops, are new essent effects of NMDA ontgonists. Science 329: 959-64.
- Montegg a M. Greens F. Kavaga at C. 2013. The rule of eultaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. Biol Psychiatry 73: 1199–203.
- M. Sa Sava R.S. Mordock M.H. Paredo F.K. et al., 2019. Sustained rescue of prefrontal carcuit dysfunction by antidepressant induced sometime matter. Science 369, doi: 10. 126/Science.asi80732019.
- Must up W. Perc. AM. "There's Son. 20 V. Rapid and to get term untidepressant effects of repeated Ketamine infusions in treatment resistant major depression. *Biol Psychotry* 74: 250-6.
- O'Gorman C, Institute DV, Jones A, et al. (2018) Climical development of AXS-05 for treatment resistant depression and agilation associated with Alzheimer's disease. Abstract. American Society of Climical Psychopharmacology Annual Meeting.
- O'Gorman C, Jones A, Instfescy DV, et al. (2020) Efficacy and safety of AXS-05, an unil NMOA receptor entagonist with multimodal activity in major

- depressive disorder residus from the GEMINI phase 3. double blind placebo- cor tobel trial. Abstract. American Society of Chrical Psychopharmacology Annual Meeting.
- Phillips JL, Norsia S, Talbot J, et al. (2019) Single repeated and mannenance ketamine informs for treatment resistant depressions a randomized controlled trial. Am J Psychotty 176, 401–9.
- Price RB. Nock MR. Charney DS, Madrew SJ (2009)

 Effects of antravenous ketamine on explicit and
 implicit measures of suicidatey in treatment registant
 lepression. Biol Psychiatry 66: 522–6.
- Salvadore G, Cornwell BR. Sambataro E et al. (2010) Anterior cingulate desynchronization and
- functional connectivity with the anygodala during a working memory task predict rapid antidepressam response to keramine. Neuropsychopharmacology 35: 4,5-22
- Stab! SM (20-3) Mechanism of action of ketaroing CNS Spectrums 18: 171-4.
- Stuhl SM (20,3) Mechanism of action of destromethorphan/ quinkline comparison with ketamine. CNS Spectrums 18: 225-7.
- Sinh SM (2016) Destromethorphan-quantimeresponsive pseudohubar affect (PBA): psychopharmacological model for wide-ranging disorders of emotional expression? CNS Spectrums 21-4-9-23
- Suith SM, 20, 9. Mechanism or account of dealtromethorphan/bi propion, a novel NMDA image. So with or smoda, activity. As Spectrum, 24, 461–6.
- Wajs E. Alunio L. Hoider R. et al. (2020) Estetamine nasal spray plus or al antidepressant in patients with weatmen resistant depression: assessment or it not term safety in a phase 3 open label study (5t STA % I Clin Psychiatry 8) 1.9m1289;
- Wi iams NR, Heifets B. Blasey C, et al. (2018) Attenuation of antidepressant effects of ketamine by optoid receptor antagonism. Am J Psychiatry 175; 205–15
- Zarate fr. C.A. Brutsche NF. Break in L. (2012) Replication ketamine's antidepressant efficacy in bipolar corresponding and continued and affect add in trial flow Psychodry 71, 939-46.

Tratamientos de los trastornos del humor Actualizaciones y otros fármacos más nuevos

Alvarez I Perez V Dragherm M Loft H Art gas F 7017
A double-hind, randomized, placebo-controlled
as 1% tric ency to 1% to a AAL 106 in a recessive to
major depressive disorder. htt / Neuropsychopharmacol
5: 589-600

- BALANCE recessingstors and collaborators et al. 2010). Inhum plus on proate combination therapy versus moust herapy for relapse prevention in bipotar I disorder (BALANCE), a randomized open-label total funcer 175–185. 95.
- Nidessamin; R.J. Tinido L, Vazquez G.H. (2019)

 a en gaçal treatment of adult bipolar disorder

 Mol Pepthenry 24: 198-217
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgemen M, et al. (2011) Discovery of 1-{2-(2.4 dimethylphenylsulfanyl) phenyl, pipecazine (LisAA2)004): a novel multimodal cumpound for the treatment of major depressive disorder. J Med Chem 54, 3206-21
- Carhart Hatris RL, Boistudge M. Day CMG, et a: (2018) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six month follow up. Psychopharmacology 235: 399–408
- Carbart Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. (2016)
 Psilicyban with psychological support for treatment
 assume legisters on previous examine and
 Lancet Psychiatry 3: 619–27
- Carbart-Harris RL, Goodwin GM (2017) The therapeutic sour mater on harless think an exact site torne. Neuropsychophaemicology 42, 2105–13.
- Carhart Horris RL, Leech R, Williams TM, et al. (2013) Implications for psychedelic assisted psychotherapy: a functional magnetic resonance imaging study with psitocybin. Br I Psychiatry: doi: 10.1192/bjp. bp.11. 103309
- Chru CT Chean DM (2010) Mulecular actions and therapeutic potential of lithnum in preclinical and clinical studies of CNS disorders, Pharmacos Ther 128, 281–304
- Ciprism A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR (2005)

 Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause most affly in patients with mood disorders:

 a systematic review of randomized trials. Am J

 Psychiatry 162: 1805-19.
- Frye MA, Grunne H, Supper T et al. (2007) A placebocontroued evaluation of adjunctive modafmil in the treatment of hipotar depression. Am J Psychiatry 164: 1242–9.
- Grady M, Stahl SM (2012) Practical guide for prescribing MAO. Debunking myths and removing barriers. CNS Spectrums 17: 2-10
- Mork A, Pehrsup A, Brennum LT, et al. (2012)
 Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel
 multimodal compound for the treatment of outpor
 depressive disorder J Pharmacol Exp Ther 340:
 666-75.
- Pasqualit Buscot Ca Purcent Paparet A Firmar F (2010) Intracellular pathways underlying the effects of hump. Behav Pharmacot 21 473–92

- Perlis RH, Ostacher MJ, Gotdberg JF et al. (20:0) Transition to marina during treat nept of hypothal depression. Neuropsychophatriancology 35, 25-45-52
- Pompili M, Vazquez GH, Forte A, Morressette DA. Stabl SM (2020) Pharmacological treatment of mixed states. Psychiate Clin N Am 43: 457–86. doi:10.1046/j. pg. 2011.101
- Schweita TL, Siddiqui US, Stalt, SM (2011) Vilazodone novel SPARI (senitorin partial agonat and reuptaiinhibitor). Ther Adv Psychopharmocal 1–8). 7
- Settimo L, Taylor D (20.8) Evaluating the dosedependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different from negotransmitter largets. J Psychopharmacol 32 960104
- Sta SM (2009) Meetra our of action of triviolente a midifunctional drug. CNS Spectrums 14: \$36-46.
- starts, therapeutics target symptoms toked to maifunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. J Clin Pharm Ther 37, 249–53
- Stant SM (2014) Mechanism of action of the SPAR vilazodone: (serotonin partial agonest reuptake ahibitor). CNS Spectrims 19: 105–9.
- Stahl SM (2014) Mechanism of action of agomelatures a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. CNS Spectrums 19: 207-12
- Stahl SM (20.5) Modes and nodes explain the mechanism of action of vortroxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by the majority serotonin.
- (5HT) transporter unhibition with actions at 5HT receptors (5HT_{so}, 5HT₁₀, 5HT₁₀, 5HT, receptors). CNS Spectrums 20: 93-7.
- Stahl SM (20, 5) Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, one omoda agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream celease of four pro-cognitive neurotransmitters, CNS Spectrums 20: 515–19.
- Stab SM, Fava M, Trivedi M (20-0) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder an 8 week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 71-6-6-26
- Undurraga J, Baldessarin, RJ, Valenti M, et al. (2012) Sipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. J Affect Disord 139: 89-93.
- Zajecka J. Schatzberg A, Stahl SM, et al. (2010) Efficacy and safety of agomeiatine in the treatment of major depressive disorder in multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychophaemacol 30: 435–44.

Capítulo 8 (Ansiedad y Trauma)

Trastornos de ansieda i Psicolarmacología y Psicoterapia

- Barrana NA, Marrana Communication as a 17 to 2 Evidence based pharmscotherapy of panic disorder are a grant to the second second to the second second
- he of vera . So were T Stant No eds. 149
 Integrating Psychotherapy and Psychopic e. a. mys.
 New York, NY monitodge Preus.
- Ettah A, Prater KE, Hoeft F et al. (2010) Fasher of anterior cingulate activation and connectivity with the amygoala during implicit regulation of enutional processing in generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 167: 545- 54.
- Munk S, Netson FE, McChire EB, et al. (2006)
 Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. Am J. Psychiatry 163, 1091-7
- Otto MW, Basilen SL, Leyro TM. McHugh K, Hofmans SG (2007) Climcal perspectives on the combination of a company of gradest and combined to a retreatment of access y disorders. CN- Spectrums 1, 199 by
- Ofto MW, Tolizi DE Simon NM, et al. (2010) Efficacy of Di-cycloserine for enhancing response to cognitive behavior at apt in particular asserted from the man., 67, 365–70.
- Stahl SM (2010) Stahli-Illustrated: Auxioty and PTSD. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2012) Psychotherapy as an epigenetic "drug"

 psychotherapeut of a get o aptom the formal und taning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. J Clin Pharm Ther 37: 249-53.
- Sale N. Senate BA of the State of State

Estrés/Adversidad en la infançia

- Chee 1 Baram Tz. 2016. Toward understanding how each life stress reprograms cognitive and emotional areas to see as Not operate process Rev. 11 18. 96-
- Hanson JL, Nacewicz BM, Suggerer MJ, et al.
 2015 Behaviora, problems after early the trees contributions of the hipportal to starting and that Psychiatry 77: 314-23
- Kundakavic M. Champagne FA (2015) Early life extensione of genetal and his eventpring but Neuropsychophormacol Rev 40: 141-53.
- Marusak (A. Martin k. Etkin A. et al. 2005. Childhouse La effact a fester of a sit e automata tellica action emotional processing. Neuropsychopharmacology 40: 1250–8.

- McPwer BS, Nasco C. Gray ID. 2016. Stress effects on neuronal structure. https://doi.org/10.1016/j. prefrontal.cortes. Neuropsychopharm Rev 41, 3, 23
- McLaughlio KA, Sheridan MA, Gold All, et al. (2016).
- Mattralizent exposure Brain structure and lear conditioning in children and adolescents. Neuropsychopharmacology 43: 956: 65
- Feicher MH. Anderson C.M. Ohashi K. et al. (2014) Childbood maltreatment, altered network centrality of cingulate preconcus, temporal pole and insula. Rind Psychiatry 76: 197–305.
- Tyrka AR, Burgers DE, Philip NS (2013) The neurobudogical correlates of childhood adversity and implications for treatment. *Acta Psychiatr Sound* 138: 434–47.
- Zhang JY Liu TH, He Y et al. (2019) Chronic stress comodels sy rapses in an amygrana circust specific manner. Biol Psychiatry 85, 189-201.

Condicionamiento del miedo/Extinción del miedo/Reconsolidación/Circuitos

- Andorson KC, Insel TR (2006) The promise of estimation research for the prevention and treatment of anxiety disorders. Biot Psychiatry 60: 3,9-21
- Barad M, Gean PW, Lutz B. (2006) The rote of the arraygdata in the extraction of conditioned fear. Biol Psychiatry 6th 322–8.
- Bowin RP De Komnek Y (2015) Reconsolidation and the regulation of plasticity moving beyond memory. Trends Neurosci 38: 536–44.
- Dejean C, Courtin J, Roseaske RR, et al. (2015) Neuroscal circuits for fear expression and recovery recent advances and potential therapetitic strategies. Biol Psychiatry 78: 298–306.
- Feduccia AA, Militoefer MC (2018) MDMA assumed promine herapt for it Not are memoring annihilation and fear extinction under tigg tree hairs its Prog Neuropsychopharmacoi Biol Psychiatry 84: 221-8
- Fox AS, Oler JA, Tromp DPM, et al. (2015) Extending the amygdala in theories of threat processing. Trends Neurosci 38: 319–29
- Giostino RF Seemann IR, Acca GM, et al. (2017) Bela adrenoceptur blockade in the busulatera) a vigou a but not the medial prefrontal cortex, rescues the immediate extinction deficit. Neuropsychopharmacol 42: 2537-44
- 6 sham BM M as MR 20s, he's id-affear extinctions implications for anxiety disorder. Am r Psychiatry 168–1253–65.
- Hartley CA, Phelps EA (2010) Changing fearbe neuron with the fire one egonomic. Neuropsychophormacol Rev 35: 136–46.

- Hambriels a Crestate AP Cassant LF et al. (2015)
 Reconsorpation allows lear memory to be apolited to a less aversive level through the accorporation of appetitive information. Neuropsychophaemacatoky 40:315–26.
- Hermans D, Graske MG, Mincka S, Lovtbond PF 2006, Extinction in human few conditioning. Biol Psychiatry 60:301-8.
- Hotbrook TL, Galarueau ME, Dye JL, et al. (2010) Morph ne use after combat injury in graq and post traumatic stress counder. New Engl J Med 362, 120-17.
- is circustry in pediatric post tranmatic stress disorder. Neuropsychophicimicology 40: 537-45.
- Krabbe S, Grundemunn J, Enthi A (2018) Analogdulu in hibitary chroatts regulate associative fear conditioning. Biot Psychiatry 83: 800-9
- Moes MC W. Tona k.D. den Quaten HEM, et al. (20-6) flow administration of the beta blocker progranolol before extinction can prevent the return of fear. Neuropsychopharmacology 41, 1569–78.
- Kwapis JL, Wood MA (2014) Epigenetic mechanisms in fear conditioning: implications for treating post transparie stress coorder. Trends Neurosci 37, 706–19.
- Lin HC, Mao SC, Su CL, et al. (2010) Alterations of excitatory transmission in the lateral arraygdata during expression and extinction of fear memory. Int J Neuropsychopharmacol 13: 335: 45
- Linnmun C, Zeidan MA, Furtak SC, et al. (2012) Resting ansygdala and medias prefrontal metabolism predicts (unchopal activation of the fear exancium circuit. Am J Psychiatry 169: 415–23
- Mahan AL, Ressler KJ (2012) Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala, implications for post traumatic stress disorder. Trends Neuros, 135, 24–35.
- M thoetes MC, Wagner MF Mithoeter AT et al. (2011) The safety and efficacy of {4/~ 3.4-methylenedioxymethamphetamine assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment to see the drammatic stress desorder the first range mixeum to the control of the first range mixeum to the control of the same to the first range for the first range for
- Myers KM Carleman WA Jr. (2012) D. Cycloserine effects on extinction of conditioned responses to drug-related cues. Biol Psychiatry 71, 947–55.
- Onur OA, Schlaepfer TE, Kokolja J, et al. (2010)
 The N-methyl. D-capartale receptor co-agonist
 D-cycloserine factistates declarative scarning and
 hippocampal activity in humans. Bios Psychiatry 671705-11
- Otts JM, Werner CR, Muelier D (2015) Noradrenergic regulation of fear and drug associated memory reconsolidation. Neuropsychopharmacology 40: "9 x 30x

- Ressier K.J. 2020) Translating across curvaism. senicles toward progress in few and anxiety relates disorders. Am J.Psychiatry 177–214, 22.
- Sandk, her J. Lee J. (2013) How to grase memory: pain and fear. Frends Neurosci 36: 343-52
- Schwabe L. Nader K. Pruesaner JC (2011) Reconsolidation of human memory brain mechanisms and clinical relevance. Biol Psychiatry 78, 274–30.
- Schwabe L, Nader K, Wola OT (2012) Neural agnature of reconsolidation on surging the proposition of humans. Biot Psychiatry 71, 380–6.
- Shin LM, Liberzon I (2010) The neurocaccutary of feat stress and anxiety disorders. Neuropsychopharmacal Rev 35: 169-91.
- Scoter M. Kim. At (2012) Strenglering of the noradeenergic system during memory furgistion impacts extinction learning but not the disruption. If According to the Act of the Ac
- On disruption of fear memory by reconsolidation make be consolidation in a make the survey of the su
- Torrange CA (2006) The deatumy of fear extinction.

 Am J Psychiatry 163: 961
- Transon NC, Corcoran KA, Jovanevic V, et al. (2011) Few conditioning and extinction: emotional states encoded by distinct signaling pathways. Trends Neurosci 35: 145-55.

TEPT

- Aurile in Rt., A land Cli, Grimes EM. et al. (2012)

 Dursolateral prefrontal curtex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in positionnusals, stress disorder. Arch Gen Psychiatry 69: 360-71
- Bonne O, Vythomogam M, Inagak, M, et al. (2008)

 line of the interpretation of the production of the production of the product of the product
- De Kietne RA. Hendriks GJ. Kusters WJC, Broekznan TG, van Mannen A (2012) A randomized placebo controlled that the conservate to consider appoints therapy for positionum tas stress disorder. Bros A person 17 to 18
- Feducata AA, M thoefer MC (20-8) MOMA-assisted psychotherapy for PTSD- are memory reconsolidation and few ent tiction underlying mechanisms Prog Neuropsychophurmacal Biol Psychiatry 84: 221-8.
- Ipser JC, Stein DJ (2012) Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). Int J Neuropsychopharmacol 15, 825-40.

- Javanovic T, Ressler RJ (2010) aw the sector creditry and genetics of tear inhibition may inform our understanding of PTSD Am J Psychiatry 167-548-62
- Mercer KB, Orcoll HK, Queon JF, et al. (2012) Acute and postizammatic stress symptoms in a prospective gene X environment study of a university campus shooting. Arch Gen Psychiatry 69: 89-97.
- Althorter MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et a. (2011) The safety and efficacy of (5/1) 3,4 snethylenedioxymethamphetamore assisted psychatherapy in subjects with chronic treatment renatum posttracomatic stress disorder the first candomized controlled pilot study. J Psychopharmacol 25: 439: 52
- Orr SP, Milad MR., Melager LJ (2006) Effects of beta blockade. PTSD diagnosis, and explicit threat on the extinction and retention of an aversively conditioned response. *Biol Psychol* 732, 262-71
- Perusini JN Meyer EM. Long VA, et al. (2016) Induction and expression of fear sensitivation caused by acute commute stress. Neuropsychophaem Rev 43 45–57
- Raskind MA Peskind ER, Holf DJ (2007) A parallel group piacebo controlled study of prazosin for traums sightmares and steep disturbance in combai veterans with post-trassmatic stress disorder. Biol Psychiatry 61, 928–34.
- Rauch SL, Shin LM. Phelps EA (2006) Neuroconcutry models of posttraumatic stress dworder and extinction: human neuroisonging research past, present and future. Biol Psychiatry 60: 376–82
- Reist C, Streja E, Tang CC, et al. (2020) Prazocra for treatment of post transmatic stress disorder a systematic residual and the second visitings or eq. 0.1017/ S 09285292000(12)
- Sandweiss DA, Slymon DF, Leardmann CA, et al. (2011)

 by the states of the states of the end and postdeployment positioning stress disorder. Arch Gen Psychiatry 68: 496–504.
- Sauve W, Stah, SM (2019) Psychopharanacological and new root of the property of Post Programmy PTSD in Military Personnel, 2nd edition, Moore BA and Penk WE (eds.), Guilford Press: 155-72.
- Si n LM, Rush G, Milad MR, et al. (2011) exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference: a montozygota: Iwin study of positraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 168 979–85
- Stein MB, McAllister TW (2009) Exploring the cause prince of processing and none transmitted brain analysis. Am J Psychiatry 266: 768-76.
- Valva G, Ducrocq F, Jenequel K, et al. (2003) Immediate treatment with propranoloi decreases postraumatic at accident decrease and streat Psychiatry 54: 947–9



Capítulo 9 (Dolor)

- Apkarian AV, Sona Y, Sonty S, et al. (2004) Chronic back pain in associated with decreased prefrontal and chalamic gray matter density. J Neurosci 24: 10410-15
- Fontal activation or mg par perception in major
- Benarroch EE (2007) Sodium chamaels and pain. Neurology 68: 233-6.
- Brandt MR, Beyer CE, Sinhl SM (2012) TRPV1 antagonuts and chronic pash, beyond thermal perception. Phoenaceutroils 5: 114–32.
- Davies A. Hendrich J. Van Minh AT, et al. (2007) Functional biology of the alpha 2 beta subunits of voltage gated calcium channels. Trends Pharmacol Sci 28: 220–8.
- Descript G. Degarmi D, Ushijima T, et al. (2015)
- Dooley DJ. Taylor CP, Donevan S, rettner D 2007) Ca2+ Channel alpha 2 beta ligands: noves modulators of neurotransinission. Trends Pharmned Sc. 28: 75: 82
- Farrar FT (2005) fon changels as therapeutic surgets in neuropathic parts. J. Pain 7 (Suppl. 1): \$38-47.
- Gellings Lowe N, Stahl SM (2012) Antalepressants in paint of the first of the property of the property of the property of the paints of the property of the pr
- Gracely RH Petake F, Worf IM, Clause DJ (2002)
 Functional magnetic resonance imaging evidence of sugmented party processing thronousigns. 4 1994
 Rheim 46, 1222-343
- Khoutorsky A, Price TJ 2018) Translational control mechanism to persistent pain. Trends Neuosci 41 100-14.
- in the first 1 King of 2015. So a neptrantic were partitled as pare 1 enth Scarm, 3 (3, 1, 5).
- MicLean SA, Williams DA, Stein PK, et al. (2006)
 Cerebrospina: fluid corticoropin-releasing factor
 concentration is associated with pain but not
 fatigue symptoms in patients wit hiber own.g.4
 Neuropsychopharmacology 31: 2776-82.
- Nickel F'l Serfert E, Lanz S, Manhafner C (20:2) Mechanisms of neuropathic pain. Eur Neuropsychopharmacol 22: 81-91
- Norman E, Potvin S, Gaumond I, et al. (2011) Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 72, 219-24
- Ogawa K, Tateno A, Arakawa R, et al. (2014) Occupancy of serotonin transporter by tramadol: a positron

- emission tamagraphy study with TIC DSDB. liu i Neuropsychopharmucol 17, 845-30
- Stant SM (2009) Fibromyziga: pathways and neurotransimiters. Plant Psychopharmycal 24: S11
- Stahl SM, (Insertach JC, Taylor CP, et al. (2011) The diverse therapeutic actions of pregubator is a single mechanism responsible for several pharmacologic activities. Trends Pharmacol Sci 34, 332-9.
- Will PD, Melzack R (eds.) (1999) Textbook of Pain. 4th edition. London. Harcourt Publishers Limited.
- Whisama DA, Gracely RH (2006) Functional magnetic resonance imaging findings in fibratity algia. Arthritis Res. Ther 8: 224–32.

Capitulo 10 (Trastornos dei sueno/ vigilia y su tratamiento, incluyendo histamina y orexina)

Histamina

- Bruderick M, Masri T (2015) Histamine H, receptor H antigorists and inverse agonists in the treatment it way assorders. Curr Pharm Design 17: 1426-9
- Kotanska M, Kilker KJ. Szcaepanska K, et al. (2018) The histamore H, receptor taverse agonist pitolisant reduces body weight to obese mice. Arch Pharmicol 391, 8–5-81
- Normara H, Mozuta H, Normato H, et al. (2019) Central histaniane boosts perichinal cortex act vity and restores forgotten object memories. Biot Psychiatry 86, 230-9.
- Romig A, Vitrier G, Giudice TL, et al. (2018) Profite of profit and the management of the state of the design development and place in therapy. *Drug Des Devid Ther* 12, 2665–75.
- Schwartz JC (2011) The histori ne H, receptor from discovery to clinical trials with pitolisant. Br I Phyringeol 163: 733-21
- SZIKAGS Z. Dauvilliers Y. Mikhaniov V. et al. (2017) Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with the large a randomized, double blind placebo controlled trial. Lancet Neurol 16, 200-7.

Orexina

- Bennett T, Bray D, Neville MW (2014) Savorexam, a dual orexin receptor antogonast for the management of maoannia PT 39: 26-16.
- Bet to 2. Sq. assa ed. Groeger IA et a. 2012.

 Therent is effects of a dual trevis receptive aroughnest.

 SB-649868) and zolpidem on sleep initiation.

 and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational association.

 Neuropsychopharmacology 37: 1224-33.

- Beackmann CT Storate M. Deno et al. (2). 73 In viro and mallicochasacter gation of the docesant (English a novel dual ocesin receptor antagonist. Ethirmicol Exp. Ther Mo. 287–95
- Benckmann CT Ueno T Nakagawa 81 et al. (2019)
 Pres, misal in vivo churacterization of leithoresant
 E 2006) a novel dual oresin receptor amagonist for
 steep/wake regulation. Sleep. do. 10 1093/ileep/xxx076
- Bonnaveon P, de Leces L (2010) Hypocretius in the control of sleep and wakefulness. Curr Neurol Neurosci Rep 10: 17-1-9
- Bourgio P, Zenzer JM, Mignot F (2008) CSF hypocretin 1 assessment in sleep and neurological disorders. Laurer Neurol 7: 649-62
- Brisbare-Roch C, Dingentaine J. Kuberstein R, et al. 2007) Promotion of sleep by targeting the crex system in rate, dogs and humans. Not Med 15: 150-5
- Cao M, Guilleminault C (2011) Hypocreton and its emerging role as a larget for treatment of sleep dagorden. Citer Neurot Neurosci Rep 11 227- M
- Citrome I. (2014) Suvorexant for insoronia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic what is the number needed to treat number needed to be mad likelihood to be beloed or harmed? Int I Clin Peact 68: 1429-41
 - on (2R, 5R)-5-([15-fluoropyridin-2-yl)roxy[methyl] 2 anethylpiperidin-1 yl] ,5-methyl-2-(pyrimidin-2 yl) phenyl] methanone (MK-6096); a dual orexin ecceptus antigonisi with potent sleep promoting properties Chem sled 7-435-24.
- Dauviners Y, Abril II, Mas E, et al. 2009) Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. Neurology 73: 1333-4
- de Locea L. (Inerta R (2015) Hypocresis (unax n) regulation of sleep-to-wake transitions. Front Pharmacot 5, 1
- DiFabio R, Pellacum A, Faedo S (20.1) Discovery more services that macology a characterization of a novel dual crexin 1 and orexin 2 receptor antagonist useful for treatment of sleep disorders. Biolog Med Chem Lett 21 5562-7
- Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK (2015) Suvorexant the first occain receptor amagonist to treat insomma. I Pharmitris Charmacottics 6: 18-21
- Equitto AC, De la Herran Arita AK. Drucker Colin R (2013) Oresin receptor agragonists as therapeutic agents for mammas. Front Pharmacol 4: 1–10.
- Crentile TA, Sammons SJ, Watson MN, et al. (2008) Effects of suvenexant a dual orexin hypocretin receptor antagonast on impulsive behavior associated with cocaine. Neuropsychopharmacology 43: 1001-9.

- Gotter A1, Witness CJ, france I, et al. (2015) The exceptor a ragonists is dependent upon receptor pecupancy threshold BMC Neurosci 14, 96.
- Criebel C., Decobert M., lacquet A., et al. (2012). Awakent of properties of newly obscuvered highly selective H., receptor antagonists in rats. Rehav Brain Res 232, 416, 20
- Herriag WJ, Connor KM. Ivgy May N, et al. (2016. Suvorescent in patients with anomalia: results from two 3-month randomized controlled clinical et als. Biol Psychiatry 79: 136-48.
- Hoever P, Dorffner G, Benes H, et al. (2012) Orexin

 etc. tot antagonism a new steep enabling at a pro
 et proet pr
- Hoyer D. Jacobson I.H (2013) Orexin to sleep, addiction, and more is the perfect insumitia drug at hand Neuropeptides 47: 477-88
- kines BF. Hassam CK. 2013) The role of Flort/Ors and MCFI neurona in sleep-wake scate regulation. Sleep 36: 1769–72.
- Krystal AD, Benca RM, Edduff TS (2013) Understanding the deep-wake cycle aleep, insomnia, and the orexin system. J Clin Psychiatry 74 (Suppl 1): 3-20
- Mahier SV. Moorman DE, Smith RJ, et al. (2014) Motivational activation: a unifying hypothesis of orestrollypocretin function. Nat Neurosci 17: 1298-303
- Michelson D, Snyder E, Parado E, et al. (2014) Safety and efficiely of suvorexant during 1 year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 candomoled, duable hand, placebo controlled Irial.
- Lancet Neurat v3: 461-71
- Nixon JP, Mavanji V, Buttersck TA, et al. (2015) Sleep disorders, obeatly, and uging, the role of orexin. Aging Res Rev 20: 63-73
- Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. (2019)

 for the action of motion was north placeton and adopted materials extended release for the treatment of older adults with insorania disorder a phase 3 condomized cannot trial.
- JAMA Network Open 2: e1918254
- Rooff C, Cao M, Guilleminssak C (2011) Hypocretin antagonists in Insomnia Irratment and beyond. Curr Pharm Design 17: 1476–82.
- Sakurai T, Mieda M (2011) Connectorates of onegin producing neurons: interface of systems of emotions, energy homeostasia and argusa), Thesas Pharmacat Sci 32: 451-62
- Not meet 1 Schrow C 201 resource optors pharmacology and therapeutic oppositualises. Annu Rev Pharmacol Toxicol Sv. 243–66

- Stabi 5M (2016) Mechanism of action of suvoresant. ChS Spectrons 21, 245, 18
- Memer MA. Lecourt B. Scrasser DS. Busbare Roch C, levels F (2011) Dufferen infletes of the dual green receptor antagonal abusinessant and the GABA, of receptor modulator subpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat Neuropsychopharmacology 36, 848-56
- Vermeeren A. Jungen S. Murphy P. et al. (2019) On the road driving performance the morning after bedtime administration of lembores and to healthy adult and elderly volumeers. Sleep: doi: 10.1093.acept2sy200
- and it. M. sleep regulatory processes. Meuron 30:
- Winrow CJ, Got et AL, Cox CD, et al. (2012) Pharmocological characterization of MK-6096: a dual orexan receptor amagonist for insounina. Neuropharmotology 62: 978-87
- As a support name \$ 1 a 1 a con assagonists for neuropsychiatric disease progress and potential pitfalls. Front Neurosci B: 1-12

Sueño/General/Trastornos/Insomnio/ Piernas inquietas

- Abache P Rome 2 So of m. 3, et al. 1996. Central series from explicit explicit and particle with the et al. 1 hours of an easy over on hypoself in contission formography. Science 295: 35–14.
- Allen RP Burchell B). MacDonald B, et al. (2009)

 Yalidutton of the self-completed Cambridge-Hopkins
 questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless
 legs syndrome (RLS) in a population survey. Sleep Mett
 0 1079-100.
- Bastien CH Valleres A, Morin CM (2001) Validation of the Insomma Severity Index as an outcome measure to a surm a country Neep and 2 12 18
- Bonnet MH, Burton GG, Arand DL (2014) Physiologica and medical findings in insommu: implications for diagnosis and care. Sleep Med Rev. 3: 95–3.
- Burke RA Foulkner MA 201 (Cabapern recracability) the treatment of restless legs syndrome (RLS). Expert Opin Pharmacother 12, 2905–14.
- Buysse D). Reynords CF III, Mank TH, et al. (1989) The Pittsburgh Steep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28: 193–213
- Cappuccio FP D'Elia L. Strazzullo P et al. (2010) Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep 33: 585–92.

- Chabine I.M. Chema. AN (2006. Restless legs syndrome preview CNS Spectrum 1, 511–20.
- Daveson SR, Colfesson N, Atack JR (2005) Development of subtype selective GARA, mostua ars, CNS Spectrum 10: 21-2
- De Leona L, Winkerman JW (2020) Sleep and occupped matrix riess. Neuropsychopharmacol Rev. 45-1-216
- h ear R 2004 or paratic phormacokin in and pharmacodynamics of short acting hypnosedatives 2 and a series of appears and 43 227 38
- Durmer JS, Dinges DF (2005) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol 25 17–29
- Fep. 14 RA Scammell TE (20-1) Sleep neurobiologic
- Fava M, McCaB WV, Krystal A, et al. (2006) Eszapiclone co-adamnistered with fluoxetine in patients with insome a coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry 59: 1052-60.
- Freedom T (2011) Sleep-reliced movement disorders. Dis-Man 57, 938, 47
- Frenette E (2011) Restless legs syndrome in children: a review and update on pharmacologica, options. Curr Plurm Deign 17, 1416, 42.
- Garcia: Borreguero D. Allen R, Kolmen R, et al. (2010)
 Loss of response during long-term freatment of
 resum site, and white, address any axis by a
 international Restress Legs Syndrome Study Group for
 use in conicar reas Morpheld in 196-9
- Green CB, Takahashi JS, Bass J (2008) The meter of metabolism. Coll. 34: 728-42.
- Harris J, Lack L, Keeno K, et al. (2012) A randomized controlled trial of intensive aleep retraining (ISR): a brief conditioning treatment for chronic insorring. Sleep 35: 49-60.
- (Icrong W. Wahers AS, Allen RP et al. 2004) Impact.
 diagnosti and treatment of restless legs syndrome
 (RLS) in a primary care population: the REST (RLS
 Epidemiole of Symptomic and Treatment) Primary
 (40, Nam) Sorp Man. 40
- Koffel EA Koffel JB, Gehrman PR (2015) A meta analysis

 young ong the dichartoral herapy to someone

 Sleep Med Rev 19: 6-16.
- press AD, was hills, a kn E, et a. 2003. Sustained gith action of specime were necessary. It reasons treat it is a straight good or obtained, purche-controlled study in adults with chronic insomonic. Sleep 26: 793-9.
- Morro CM, Renca R (2012) Chronic insomnia. Lancet 379: 1129-41

- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. (2004)

 Fig retroits incurousing by evidence for by reparents to assuming Am J Psychiatry 161, 2126–9.
- Nun J, Stahl SM (2010) Search og for perfect sleep: die continuing evolution of GABA, receptor modulators as hypnotics. J Psychophormacal 34: 1601–2.
- Orzel-Gryglewska 1 (2010) Consequences of sleep deprivation. Int I Ocean Med Environ Vicolth 23: 95-114.
- Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J (2013) Sieep loss as a risk factor for neurologic disorders, a review. Sleep April 14, 229-16.
- Parchasarathy S, Vasquez MAI. Haloners M. et al. (2015) Persistent insomnia is associated with mortality risk. Am J Med 128: 268-75
- Pin o Jr LR, Aives RC, Cataeta E, et al. (2010) New guidelines for diagnosis and treatment of insumnio. Art Neuropsinumic 68: 666-75.
- Plante DT (2017) Sleep propensity in psycholohypersomnotence, a systematic review and metaapplysis of multiple sleep latency findings. Sleep Mark Rev 31, 48, 57.
- Reeve K, Bailes B. (2010) Instantia in admiss etrology and management. PeP 6, 53-60.
- Richey SM, Krystal AD (2011) Pharmocological advances in the treatment of incommia. Curr Pharm Design 17: 147. 5.
- Roth T, Rochrs T (2000) Sleep organization and regulation. Neurology 54 (Suppl 1): \$2-7
- Sahar S, Sassone Corsi P (2009) Metabolism and cancer the circulary clock connection. Nature 9: 886-96
- Schulte Rodin S, Broch L, Buyase D, et al. (2008)
 Clinical guideline for the evaluation and management
 of chronic anomera in adults. J Clin Sleep Med 4
 487
 504.
- Selegal A. Mignot E (2011) Genetics of sleep and sleep fluordees. Cell 146 94 207
- Tafti M (2009) Genetic aspects of normal and disturbed sleep. Steep Med 10: 5.7-21
- Thorpe AJ, Clair A, Hochman S, et al. (2011) Possible sites of therapeutic action in restiess legs syndrome focus on dupamine and n26 ligands. Eur Neurol 66, 18-29.
- Vgontzas AN. Fernadez Mendoza J. Baxler F.O. et al. (2012) Persistent assomasa: the cole of objective short sleep duration. Sleep 35: 61-8.
- Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, et al. (2006)
 Trong substituting the reason with repulseprivation not totally reversed by recovery sleep.
 Neuropsychopharmacology 31, 2783–92.
- Zeitzer JM, Morales-Villogran A, Maidment NT (2006) Fat a cliniqual extrema to the state brain 4 sing sleep and aleep deprivation, on in vivo microdialysis study. Sleep 29: 455–61

Trastornos de la vigilia/Somnolencia/ AOS/Narcolepsia/Circadiano/ Trabajo a tumos

- About a September of obstructive sleep apnea. Care Pharm Design 17: 1418-25.
- Adeniga O, Altarian H (2014) Treatment of disorders of hypersononolence. Carr Treat Opinins Mestrol 16: 302
- Ahmed I, Thorpy M (2010) Clinical features, diagnosis and creatment of narcolepsy. Clin. Chest. Med. 31, 371–81.
- Arallanes-Licea E, Caldelas I, De Ita-Perez D, et al. (2014)
 The circudian timing system: a recent addition in the physiological mechanisms underlying pathological and aging processes. Aging Dis S. 406-18
- Artiola P, Lorenzi C, Priovano A, et al. (2007) How do genes exert their role? Persod 3 gene variants and primary influences on mood disorder phenotypes. Eur. No. 104500 (1998) 1998 (199
- Aurora RN. Chowdhi ri S, Ramar K, et al. (2012) The treatment of central deep apnea syndromes to adults. practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. Sleep 35: 17–40.
- Banerjee S, Wang Y, Soit LA, et al. (2014)
 Phormacological targeting of the mammulian clock
 wg vata sleep architecture and emotional behaviour.
 Nat Commun 5, 5759
- Barger LK, Ogell RP, Droke CL, et al. (2012) Validation of a questionnaire to screen for shift work disorder. Sleep 35: 1693-703.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, et al. (2003)
 Influence of CLOCK gene polymorphisms on
 c readian mond dust annual acceptance recurrence in
 bipolar depression. Am J Med Genet B. Newopsychiate
 Genet 123—23—6.
- Black D. F. a. So. Theor F et al. (20. If The long terms tolerability and efficacy of armidality is patients with the restorement of the state and with treated abstraction sleep appeal, shift work disorder, or narcolepsy an open-label extension study I Clin Sleep Mart 6: 1581-66
- Bogan RK (2010) Armodafinid in the treatment of excessive sleepiness, Expert Opin Pharmacother 11, 793—1002.
- Benace (M. Ve. a) IV Gua di MA (2015) Fasimet con (Hetlioz/TM): a new melatonin receptor agonist for United their dinor 24 acep wase distriber i Phirm Prior 28: 473-8.
- Brancaccio M, Enoki R, Mazuk, CN, et al. (2014) Network mediated encoding of circuid an time the aupmehinsmalic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. J Neurosci 34: 15192–9

- Carocci A, Catataino A, Sirucropi MS (2014) Melatonergic drugs in development. Clin Pharminol Adv Applications 6, 127–37
- Cauter EV. Plat I., Schar, MB, et al. (1991) St. alterents stimulation of slow wave sleep and growt: hormone secretion by gamma. hydroxyba yeate in normal young men. J Clin Invest 100: 745–53.
- Cermakian N, Lange T Golombek D, et al. (2013) Crossfulk between the circadian clock c results and the annuous system. Chromobias Int 30: 870–88.
- Cirelli C (2009) The genetic and malecular replication of sleep from (rint flees to humans. Not Rev 5 (2004) 10:549-60.
- Colwell CS (2011) Linking yeural activity and molecular oscillators (3) the SCN, Mat Rev Neurosci 12: 553-60
- Cook H et al. (2003) A 12-month, open faber, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of ourcolepsy. Steep 26: 31–5.
- Crowley SJ, Lee C, Theng CY, et al. (2004) Complete or partial circadian re-entranament in prices performance, alertness, and moud during night chift work, Steep 27, 1077, 87
- Czeisler CA, Waish JK, Roth T, et al. (2005) Modafini: for excessive sleepiness associated with shift work sleep dworder. New Engl J Med 353: 476-86.
- Dallaspezia S, Benedett, F (2011) Chronobiological therapy for mood denorders. Expert Rev Neurother 11 961-70
- Darwish M. Bond M. Ezzet F (2012) Asmodafiail in patients with executive algebrass associated with shift work. In the capharmacokinetic/pharmacodynamic model for predicting and comparing their can contral ion effect yet a sonscape J Can Pharmacot 52, 1328–42.
- Darwith M, Kirby M, D'Andres DM, et al. (20.0)
 Pharmacologistics of armodafine and modafind after single and multiple doses to patients with excessive steepment amodaled with treated obstructive aleep aprics; a randomised, open-label, crossover study. Clin Ther 32: 2074-87
- Dawilliers Y, Tafti M (2006) Molecular genetics and teestment of parcolepsy. Ann Med 38: 252-62.
- De la Herzani Arita AK, Garcia Garcia F (2014) Narcotepsy as an immune-mediated disease. Sleep Oisond 2014: 792687
- Dinges DF. Weaver TF (2003) Effects of modalin floor school content on preton and content of the in OSA patients with residual deciment while being treated with CPAP Sleep Med 4: 393–402.
- Dresler M. Spoormaker V., Bertinger P, et al. (2014) Neuroscience-driven discovery and development of sleep therapeutics. *Pharmacol Ther* 141, 300–34.
- Eckel-Mahan, KL, Pavel VII, de Maico S, et al. (2013) Reprogramming of the circultan clock by nutritional challenge. Cell 155: 1464–78.

- His C.M. Monk C., Sunorons A. et al. (1999) Ponchoual magnetic resonance imaging new pactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome. Actions of modafinit J Sleep Res 8: 85–93.
- Epstern I., Kanto D. Strollo Pl. et al. (2009) Climical guideline for the evaluation, mixingement and longterm case of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Very Med 5, 263-76
- Ermun MK, Seiden DJ, Yang R, et al. (2011) Efficacy and solerability of armodationl: effect on cliencal condition late in the sluft and overall functioning of patients with excessive strepticess associated with slift, work disorder. J Occup Environ Med 53: 1460-5.
- Froy O (2010) Metabolism and careadian rhythma: implications for obesity. Emfort Rev 31 1 24.
- Golombek DA, Castraght LP Agostino PV, et al. (2013) The times they are a-changing, effects of creadson desynchronization on physiology and chieses. J Physiol Paris 107, 110-22.
- Guo X, Zheng L, Wang J, et al. (2013) Epidemiological evidence for the link between alcep duration and higblood pressure a systematic review and meta-onalysis. Sleep Med 14: 324-32.
- Hampp G, Ripperger JA, Houben T, et al. (2008) Regulation on the new pressure A by in advanclock components implies influence on mond. Corr Buil 18: 678-83
- Harrison EM. Gorman MR (2012) Changing the wavenerm of a reason revolution considerations for short work. From Neurol 3, 1–7.
- Hart CI., Harrey M. Vosburg SK, et al. (2006) Modafiril attentiates discuplions in celes ive persormance during simulated night white work harrops an appliar manalogy 31, 1526–36.
- He B, Peng H, Zhan Y, et al. (2011) Modafaul treatment prevents REM steep deprivation-induced brain function impairment by increasing MMP-9 expression. Brain Res 1426: 38–42
- Irra N, Nishino S (2011) Recent advances in the treatment of narcolepsy. Curr Treat Option Neurol 13: 437–57
- Horne JA, Ostberg O (1976) A self assessment question material betermine more guess eveningment in more an examination of a rank of the manner of 2000.
- johansion C, Willert M, Smedh C, et al. (2003) Curcadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to dismal preference. *Meuropsychopharmacology* 28: 734-9
- Khales SB, Jewett ME, Cajochen C, et al. (2003) A phase responte curve to single bright light pulses in human subjects. J Physiol 549(pt 3): 945-52.
- Knudsen S, Berring-Sorensen B, Kornom BR, et al. (2012) Early IVIg treatment has no effect on post H1N1 narcolepsy phenotype or hypocretin deficiency Neurology 79: 102-3.

- k nikow B. Obbarty VA (2013) Prevalence of aleep breathing complaints reported by treatment necking chromic I somitise disorder patients on presentation to a sleep medical center o pretruinary report. Sheep Breath 17: 317-
- Kripke DE, Nievergelt CM. Jun E, et al. (2009) Carcadian polymorphisms associated with affective disorders. J Citeadam Rhythms 27: 2
- > Period AD, Harsh JR, Yang R et al. (2010) A double bund, placebo-controlled study of armodafical for excessive steepiness in patterns with treated obstructive sleep apide and comodind depression. J Clin Psychiatry 71, 32, 40
- Lalinicka T, Kutkkonen B, Harkonen T, et a. (2014) Sleep and stekness absence a nationally representative register-based formw-up study. Sleep 37: 1413-25.
- Landrigan CP Rothschild JM Cronin TW et al. (2004) iffect of reducing merra work hours on serious medical errors in intensive care units. New Engl I Med. 351 (838-48)
- Lamon Prior I.J. Ju Y. Gabrin [B (2014) Cortical-subcortical interactions in hypersonning disorders: mechanisms underlying cognitive and behavioral aspects of the sleep-wake cycle. Front Neurol 5: 1–13.
- Laudon M. Prydman-Marom A (2014) Therapeutic effects of meiatonin receptor agonists on sleep and comorbid assorders. Int J Mat Sci 15: 15924–50.
- Carro J, Verbeek Ht. Costo G, et al. (2014)

 Pharmac dogs a merior sous to reprocess and story
 disturbances caused by shift work. Cochrone Datobase

 Spst Rev B: CD009776
- Lim DC, Véusey SC (2010) Neural injury in aleep apnea. Gurr Neuros Neurosci Rep. 47-52
 - duration and channe disease among JS adults age 45 years and older evidence from the 2010 behavioral rule factor surveignmes system. Sleep 36: 1421-7
- Madras BK, Xie Z, Lio Z, et al. (2006) Modafind occupies dopartities and docephiephrine transporters to vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. J Pluirmacol Exp Ther 319: 561-9.
- Makers AP, Rush CR, Frederich RC, Kelly TH (2004)

 Waske premieting age to with different one harmalist
 contaction makes and stable to a modification
 a photo line on food totake and cardiovascular
 activity. Appetite 42: 185-95.
- Manuaur BA Wood J, Logue T et al. (2006) Association of right circadian genes with bipolar I disorder.
- schigoaffective disorder and schizophrenia. Genes Britistiehav 5: 450-7
- Martin JL, Hakim AD (2011) Wrist actigraphy. Chest 139: 514-27
- Maari S. Krimichi K. Santone-Corst P (2015) Circudian clocks, epigenetics, and cancer. Curr Opin Oncol 27: 50-6

- Mignot E.JM (2012) A practical guide to the therapy connectepty and hypersonious syndromen Sympotherapeutics 9: 739-52
- Miletic V Relja M (2011) Restless legs syndrome. Coll. Antropol 35: 1339-47
- Morgenthales Tl. Kapur VK, Brown T, et al. (2007)
 Practice parameters for the treatment of national and inher hypersonnius of central origin. Sleep 30: 1705: 11
- Morgenthaler TJ, Lee-Chlong T, Alessi C, et al. (2007) Practice parameters for the classical evaluation and treatment of carcadian rhythm sleep disorders. Steep 30: 1445–59
- 5 of var of the last properties, and treatment the neurobiology, genetics, diagnosis, and treatment to the lake sorder to speciment support. 45-53
- Microergeli CM, Kripke DF. Barrett TB, et al. (2006)
 Suggestive evidence for association of circudian genes

 1. (a) 1. (b) 2. (c) ARNTI with bipolar disorder Am (
 Med Genet B, Neuropsychiatr Genet 141, 234-41
- Norman D, Haberman PB, Valiadares EM (2012) Medical consequences and associations with untrested sleep-related breathing disorders and outcomes of treatments. J Calif Dent Assoc 40: 141-9.
- O'Donoghue Fl. Wellam, RM. Rochford PD, et al. (2012)

 Shaper is a summer copie to scopy and necessing the edges are non-in-obstructive sleep upner before and after CPAP treatment. Sleep 35: 41-8.
- MM (2012) Determining the level of sleepaness
 the Acquireary requirement after the compartes.
 Psychiatr Res 46: 422-7
- Onsterman JF, Kahbeek A, la Fleur SE, et a). (2015 Impact of natrition on circadian phythogety. Am J Physics Regul Insegr Comp Physics 308, R337 pp.
- Pail G. Hud W. Pjrek E, et al. (2011) Bright light Unitage to the commercial mone distances. Neuropsychobiology 64: 152-62.
- Paragint L. Biber K. Riemano D. (2014) The genetics of insomma are lense for apige is a mechanism. Sheep Med Rev 18: 225-35
- Partonen T, Treutlein J, Aipman A, et al. (2007) Three circadian clock genes Per2, Arnil, and Npus2 contribute to winter depression. Ann Med 39: 229–38.
- Pigeon WR, Ping an M. Conner K (2012) Meta analysis or steep disturbance and suicina choughts and heliaviors. It in Provinces 13 v. 160.
- Quresh) IA. Mehler MF (2014) Epigenetics of sleep and chromohology Carr Neuron Neuros. Rep. 14, 432
- Rogers Rft. 701 + Post present and about cuse of analogophisms Occupies in side; in and areath, agdisorders. J Calif Deat Assoc 40: 151-7

- Singal RB. Thomas L, Miller MM (1992) Malipenance of writers mean text and multiple along atomy text
- Measurement or different abilities in patients with steep disorders. Chest 101, 898, 900
- super Cli, Eu J. Chou TC. Gnoley J., 2005. The balance integrator for concernan rhythms. Trends Neurosci 3, 152-7
- Yaper CB. Scammell TE, Lu J (2005) Hypotha amic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437 1257-63
- Schwartz JRL, Nebron MT Schwartz FR. Hughes Re (2004) Effects of modalm on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day alcopiness. Clin Neurophormacol 27, 74, 9
- Severing G, Manchia M, Copur P, et al. (2009)
 Association study in a Sardinian sample between
 hipolar disorder and the author receptor REV
 Efficiency and the author of the circultan
 clock system. Bipolar Disord 11: 215-20
- Stab NM 70 4) Mechanism of action of tasimelteon and 24 deep-wake syndrome treatment for a a air by him to need the action as a common 4 by Spectrums 19: 475–87
- Stippig A, Hubers U, Emerich M (2015) Apps in sleep clean accessor Proceedings 11 (1)
- Taff No Dany Ters V elvergent 5 240° Narcolepsy at familiar advanced accept this synthetic in projection genetics of deep disorders. Curr Opin Genet Dev 17: 222-7.
- Tahara Y, Shibata S (2014) Chrono-biology, chronophase a greand chronometrition. J Pharmacol Sci. 124, 320-35.
- Takahashi S, Hong HK, McDearmon EL (2008) The genetic of mammalian circadian order and disorder implications for physiology and disease. Nat Rev Genet 9:754-75
- Tak is a Tachikawa it kawa ashi vieta. 2002) LOCK gene 17:410 polymorph am is associated to be bapanese sele cophrenus a protuninary study. Eur. Neuropsychopharmacol 17: 273-6.
- Thrastuk A, Reuvery H (2013) The economic import of obstructive steep apaea. Curr Opin Pulm Med 19: 639-44
- Thatis CA, Zeevi D, Lery M, et al. (2014) Transkingdom control in microbiota de maioscalianous promotes metabolic homeostasss. Cell 159: 514-29
- Thomas RJ Assems, k. 2006. Modafund activates corts all and subcortical sites in the sleep-deprived state. Sleep 29: 1471–81.

- Thomas RJ, Rosen BR. Stern CT. Wens JW. Kvering KK. 2005) Function of integring of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. J. Appl Physiol. 98, 2226–34.
- Thorpy MJ, Danvilliers V (2015) Clinical and practical consideration in the pharmacologic management of narcotensy. Sleep Med 16: 9-18.
- Front U.M. Sain of Bliviase Oll, et al. (2015) Clarith temporaring gamma ammobilities acid related bypersonanolence is randomized, crossover trial. Ann. Neurol 78: 454–65.
- Trotty LM, Same P. Freeman AA, et al. (2013)
 Improvement in daytime steepiness with
 clarithromyclicity patients with GABA related
 bypersonnia: elitical experience. J Psychophirmsoil
 28: 697–702
- Van Someren El Riemersma Van Der Lek RF 2007) Love to the rhythm. there in the rhythm, Sleep Med Rev El 465, 84
- Wolff K, Gatti S, Wettstein JC. Foster RC (2010) Sieep and evendian rhythm discuption in psychiatric and neurodegenerative disease. Nat Rev Neurosci 11 289: 99
- Upon Plan to conflict a second of the last upon on pharmacotherapy of narcolepsy. Exp. Open Plan to conflict a second of 3 45.
- Zawiska JB. Skene DJ. Azendt J. (2009) Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacol Rep 61, 383–410.

Capítulo 11 (Trastorno por deficit de atención e hiperactividad)

- Armsten AFT (2006) Fundamentals of attention deficute hyperactivity disorder circuits and pathways. J Clin Psychiatry 67 (Suppl 8): 7–12
- Armten AFT (2006, Stimulants: therapeutic actions in ADHD, Neuropsychopharmacology 31 2376-83.
- Armsten AFT (2009) Stress signaling pathways that he has presented in existing a common sur-Ren Neurosci 10: 4.0-22
- Aresten AFT I.) BM (2005) Neurobusingy of executive functions: outcollolamene influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 57: 1377–84.
- Avery RA, Francowicz IS, Phu M, et al. (2000) The action a linear conceptor agon stage in factor include egonomic actional bitma. It was described at pre-raman costex of montkeys performing a spatial working memory task. New operational angle 1,349, 9
- Bernadge CW, Devilbus DM, Andrzejewski ME, et al. (2006) Methylphenodate preferentially increases catechon more neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. Biol Psychiatry 60: 1111–20.

- Berndge CW Shumsky IS. An interests in ME et al. (2012). Differential sensitivity to prechosporulantial, us ossupre rantal engantive lasks differential workerment of normal energy, all and a receptors and Psychiatry. 1, 467–71.
- Biederimas 1, 2004) Impact of comorbidity an adults with attention deficit/hyperactivity disorder. J Clin. Psychology 65 (Suppl. 3): 3-7.
- Bioderman J, Petry CR, Fried R, et al. (2007, Stability of executive function deficits into young adult years a prospective longuadinal tollow up stocy of grown up makes with ADHD. Acta Psychiatr Scand 116, 129–36.
- Clerkin SM, Scholz KP, Halperin, M (2009) Guardacine pittentiates the act values of prefrontal cortex evoked by warning signals. *Biol Psychiatry* 66, 307–12.
- Curtese S, Adamo N Del Grova le C, et al. 2018)

 L propagative efficacy and tolerability of medications

 is a first the control of the contro
- Easton N, Shuh YB, Murshall FH, Fone KC, Marsden CA (2006. Guantacine produces differential effects to frontal cortest continued with striatum: assessed by phMid BOLD contrast. Psychopharmineology (49) 169-85.
- Faranne SV. diederman J. Spencer T (2006) Diagnosing adult attention deheat hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? Am J. Psychiatry 163: 1720-9.
- Franke B, Ningekubu C, Asherson P, et al. (2018) Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADI3 D across the Mespan. Eur Neuropsychophormacul 28: 1059-88
- Fusar-Pol. P, Rubia K, Russi G, Sartari G, Baiottin U 2012) Striatal dopain ne transporter afterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychosometric and a mess and Proclimation 2012.
- Grady M., Stahl SM (2012) A horse of a different colornow formulation of aences medication effects. CNS Spectrums 17: 63-9.
- (in mested), Gallezot (D. Planeta Wilson B, et al. 2010) Climically relevant doses of methylphenidate significantly occupy nonephrophrine transposters in humans in vivo. Biol Psychiatry 68, 854–60.
- Jakula P. Riekkiner, M. Sirvio I, et al. (1999) Guanfac ne. but not clonidate, improves planning and working memory performance in humans. Neuropsychopharmacology 20: 460-70.
- Johnson K, Liranso T, Saylor K, et al. (2020) A phase B double bland placebo controlled efficacy and safety study of SPN- 812 (extended release viloxazion) in children with ADI O J Arten Disord 24, 348-58.

- Resider RC, Adher L. Burkley R. 2006) The prevalence and constants of adult AC 11D in the Outted States, results from the National Cumorlate by Survey Replication Am J Psychiatry 163: 16-23
- Kessler RC, Green JG. Adler LA, et al. (2010) Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 57, 1168-78.
- Kollins 511 McCleman IM. Façamatela BF (2005)

 A sequence of a sequence of a population based sample of young adults. Arch Gan Psychiatry 62

 142-7
- A most of the Annual An
- Muthijssen AFM, Dietrich A. Bievens M. et al. (2019) Continued benefits of methylpisemidate in ADHD after 2 years in clinical practice a randomized controlled discombination study. Am J Psychiatry 176, 75–62.
- Mailingly G. Anderson RH (2016) Opt mixing outcomes of ADHD treatment from clanical targets to novel delivery systems. CNS Spectrums 21, 48–58.
- Pinder RM, Brogden RN, Speigh TM, et al. (1977) Voluntation: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. Drugs 13: 401-21
- Pringatals IB, Trembley RE, Vitoro F, et al. (2011)
 Childhood trajectories of inattention and hyperactivity
 and the color and the state of a month of a second of the seco
- Seidman L), Valera EM. Makets N. et al. (2006)

 Dorsolateral prefrontal and unterior cingulate cortex

 volume in abuse mannes, used as settination deficit/hyperactivity disorder identified by magnet

 reservance ag. 8, tren "syrfants" bit. 10°1. 80
- Shaw P, Stringaris A, Nigg J, et al. (2014) Emotion for epitation of article and operations disorder. Am J Psychiatry 171–276, 93.
- Spender TJ, Biederman J, Madras RK, et al. (2005) In visc to the state organization in the department hyperactivity disorder a focus on the department transparent Ban Psychiatry 2015 (8).
- Spencer TJ, Borab AA, Drugherty DD, et al. (2012)

 rede via news, the public problem of the control of the cont
- Suhl SM (2009) The prefrontal curtes to six of tune in attention-deficit/hyperact vity disorder. J Clin Psychiatry 70: 950-1

- Stahl SM (2009) Natepinephone and copromine regulatenigase and cope su the prefronal cortex. J Clin Psychiatry 20: 617–18.
- Stabl SM (2000) Mechanism of accion of st. inflants in attention oeficit/hyperactivity disorder. J. Chin. Psychology 7: 12–12.
- Stahl SM (2010) Mechanism of action of a2A adrenergic agoinsts in attention, deficit/hyperactivary disorder with or without oppositional symptoms. J Clin Psychiatry 7. 223-24
- Steere JC. Arusien AFT (1997) The alpho 1A noradrenergic receptor agonist guanfacine improves visual object distriction reversal performance in aged thesus monkeys. *Behav Neurosci* 111, 883-91.
- Surman CBH, Biederman J, Spencer T (2011) Deficient emotional self regulation and adult attention deficit hyperactivity desorder in family 14k anatysis. Am J Psychiatry 168: 617-23.
- Swanson J. Bajer R.D. Vojiow Nt.) (2011)
 Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention deficit hyperactivity disorder a decade of progress.

 Neuropsychophaemacology 36, 207–26
- gay A. Conomian IIV. A doctors I at all OC. 7.
 a respairing scalar in discrete Law vis 1 m., a sation model and its application. J Clin Psychiatry 73: 492–201.
- Ber Gos & Dowson & School A Sahan an Bi (2004) Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 55: 1031–40.
- Turner DC, Robbina TW. Clark L, et al. (2003) Cognitive enhancing effects of modalinil in healthy volunteers. Psychopharmatology 165: 260-9.
- Vaughan BS, March JS, Kratochvil CJ (2012) The evidence based pharmacologica, treatment of pediatric ADHD. Int J Neuropsychopharmacol 15: 27–39
- Volkow ND, Wong G), Kollins SH, et al. (2009) Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: Clipical implications. JAMA 302: 1084-91
- Wang M. Ramos BP. Parpulas C.D. et al. (2007) 02A national options strengthen working monor—etworks by lighthing cAMP-HCN channel signating in prefrontal cortex. Cell 129: 397–3-0.
- Wiga T, Brams M, Castor M, et al. (2010) Randomized dor in a more placetime way and, a second study in the efficacy and safety of hidexample armine in solute in a more solute. The more solute in a solute in a solute in a more solute in a solute
- Wilens J'F (2007) Lasdexproferamine for ADHD. Curr Psychiatry 6: 96–105

- Yang L, Can Q. Shum L (2012) Conspirative study of OROS 6HPH and attinuojeting on executive intertion improvement at ADHD at randomized controlled trial. In J Neuropsychophic marcol 15, 15–16.
- Zang YF, Jin Z, Weng NC, et al. (2003) Functional MRI to attention defler hyperactivity disorder evidence for hypofrontality. Brain Dev 27: 544–50.
- Zuvekas 55., Vittetto B. 2012) Stimulant medication use in children, a 12-year perspective. Am J Psychiatry (69) 150. 6

Capitulo 12 (Demencia) y acetilcolina

Redes neuronales Acetifcolina

- Bacher I Rubin R. Wozarca A Sacveo KA. George TP (2010) Nicolinic receptor mechanisms (or neuropsychratric disorders: therapeutic implications Print Psychiatry 17: 35: 4)
- Fryer AD, Christopoulos A, Nathanson NM (eds.) (2012) Muscarinic Receptors. Berlin: Springer Verlag
- Celdinacher OS, Provenaco G, McRae T et al. (2003) Donepezil et associated with delayed mussing some placement in patients with Alzheumer's disease. J Am Gernali Soc 51, 937–44
- Grothe M, Reinsen H, Teipei SF (2012) Atrophy of the conducting continue to an interesting and in early states of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 71, 805-15.
- Hasselmo ME, Sarter M (2011) Nodes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. Neuropsychopharmacology 36: 52-73.
- Lane RM Potkus SG, Enz A (2006) fargeting acetylcholinesteruse and butyrylcholinesteruse of dementia. Int J Neuropsychophurmin. d 9: 101-24
- Ohta Y, Darwish M. Hishikawa N. et al. (2017)
 Therapeutic effects of drug switching between
 acetylcholinesterate inhibitors in patients with
 Alchemer's disease Geratic General int 17, 3843-8.
- Pepes G. Giovannini M (2017) The fate of the brain cholinergic neurons in neurodegenerative diseases. Brain Res 1670: 173-84
- Taxios PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. (2004 Alemantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease aircady receiving donepezil. JAMA 291, 317–24.

Dieta/ejercicio/genética/envejecimiento

Anastanou CA, Yannakoulia M. Kosmidis MH, et al. (2017) Mediserranean diet and cognitive beach: initial results from the Helterus Longitudina, investigation of ageing and diet. PLOS ONE 12: e0182048.

- Ama YS Walker JL, Wright OR. (2013) His association between his Modiferraneous dichary put on modignitive health, a systematic review. Nat. John 52:20–3.
- Baffard C., Khan Z. Clack H. e. a. (2011) Noupharmacological freatment of Alyheimer disease Cata J. Psychiatry 56: 509–95.
- Buchman AS, Buyle PA, Yu In et al. (2012) Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in order are its. Neurology 78: 1323-9.
- Burmester B, Leathern J, Merrick P. 2016) Subjective cognitive compliants and objective cognitive function in aging: a systematic review and meter analysis of recent cross-sectional findings. Neuropsychol Rev 26 376–93.
 - at applementation for prevention or treatment a plder adults any news't air Opic tilin Nate Metab
- Pedictors of long term care placenters in person s with dementia, a systematic review and metaona yels. Int J Germii Psychiatry 31, 115

Carr 20: 10:1-3

- Ercon L. Sidoarth P. Huang SC, et al. (2006). Perceived has of memory ability and cerebral metabolic decline in persons with the applipapratein E-IV genetic risk for Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 63, 442–8.
- Gu Y, Brackman AM. Stern Y, et al. (2015) Mediterranean diet and brain structure in a multiothrac elder y
- Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, et al. (2016) Adhesence to a Mediterraneous-style diet and effects of maintenance of longitud nol and prospective reals. Front Nata 3: 1–13
- Hota FI, Geschwind DH (2017) Molecular genetics

 of the state growth of the state o
- Keight A, Bryan J, Murphy K (2016) Is the Mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementa for order adults in Western countries? New assights and future directions. Ageing Res Rev 25: 85-101
- Ki. mann S, Hent M, Hallschmid M, et al. 2016) Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 96. 1 69–209.
- Larson EB, Wang L, Bowen [D, et al. (2006) Exercise is associated with reduced risk for meident demential management of the control of the co
- Lee HS. Park SW, Park YJ (2016). Effects of physical activity programs on the proprovement of demential symptom: a metal and yols. Blumed Res Int 2016. 2920146.

- Lee STT Zabototny, M., Huang H., et al., 35.65 Insurvin the nervous system and the nond, anchong in inerabelism, memory and mood. Mot Metab 5 589, 601
- Y. Sekine T. Funsyanio M., et al. (2014) Clinic appropriate attidy of GBA mallutates in patients with limited Parkinson's disease. Neurobiol Aging 35: 935-e3-8.
- m SY Kity El, Kity A, et al. (20-6) Spirithonal factors affecting mental health. Clin Natr Res 5: 143-52
- Marcason W (2015) What are the components of the MIND dreft I Acad Nate Diet 115-1744
- Mutanzaki T. Sasalo K, Tamzaki Y, et al. (2013) 10%. In resistance is associated with life pathology of Alaheimer disease. Neurology 75: 764-70.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline. In at-mix elderly people (FING) R₂ a randomized controlled trial Lancet 385 2255—63
- Reducing dementia risk by targeting modifiable risk to one a past of a resource on the Lorenter Midlife Intervention for Dementia Determine (In MINDD) candomized controlled (cambusty trial Pilot Feasibility Stud 1, 40.
- Otszewska DA, Louergan R, Fallon EM, et al. (2016) Genetics of frontotemporus dementis. Curs Neurol Neurosc. Rep. 16: 107
- Petersson S.2 Ph., ppm 1, 2016. Nee et a ear thet cognitive function and dementia: a systematic review of the evidence. Adv. hastr. 7, 889, 904.
- Qosa H., Mohamed LA, Batarseh YS, et al. (2015) Extra-virgin place of attenuates amyloid β and tata purbologies in the brains of TgSwD1 mice. J Natr Biochem 26, 1479–90.
- Rigacci S (2015) Olive off phenois as promising multitargeting agenta against Alzheimer's disease. Adv Exp. Med Bull 863: 1–20.
- Rosenberg RN, Lambracht Washington D, Yu G. et al. 2016) Genomics of Alzhemser disease: a review. JAMA Neurol 73: 867-74.
- Schellenberg GD, Montine TJ (2012) The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 124: 305–23.
- Volenzuela MJ, Matthews FE, Brayne C, et al. for the Merical Koscarch Council C growth Force on and Ageing Study (20-2) Multiple biological pathways lank cognitive afestyle to protection from dementa. Brof Psychiatry 71-783-91
- Yang T, Sun Y, Lu Z, et al. (2017) The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impacement and dementia. Ageing Res Rev 34: 15-29.
- Zillox LA, Chadrasekarar K, Kwao JY, et al. (2016).
 Diabetes and cognitive impairment. Curr Diab Rep 16.
 1 11

Enfermedad de Alzheimer/Demencia Vascular/Demencia con cuerpos de Lewy/Demencia en Parkinson/Demencia frontotemporal/Otras demencias/ Demencia general

- An Las A, Csatt A, Vester L. 2016) Priori disenses new considerations. Clin Neural Neurosurg 150: 125-32.
- A. T., 2014) Significance and limitation of the shological classification of T. 3P-43 proteoripal sy Neuropathology 34: 978–88.
- Arendt T, Steiler JT Hotzer M (2016) Tau and Jaugpathies. House Res Bull 126, 238-92
- Asken BM. Sulfan MJ. Snyder Aft, et al. (2010) Pacings influencing of nical correlates of chronic traumatic encephalopathy (CT t.), a review. Neuropsychol Rev 26: 340-63.
- and behavioral disorders, practical considerations for dements of rural practice. Health Clin Neural 136: 971-84.
- Azizi SA, Azizi SA (20.8) Synsicle repathies in neurodegenerative diseases: accomplaces, an maide jub and selective vulnerability. Neurosci Lett 672: 150-2.
- Ballard C. Monley W. Hardy J. Williams G. Curbett A , 2016) Demonta in Down's syndrome Lancet Neural 15 622–36.
- Ballard's a subject of the hold at 2006 interested in neuropathologic characteristics across the book holds on wentar speciality. New root 6 19 19
- Benskey MJ. Perez RG, Manfredsson FP (2016) The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function: implications for Parkinson's disease J. Neurochemistry 137: 331-59.
- Bonifacio G, Zamboni G (2016) Brain imaging in dementia. Postgrad Med J 92: 333-40.
- Boser AL, Yo JT, Golbe LL, et al. (2017) Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic cate: a biomarke and the ape are approvables. Lancet Neural 166, 552–63.
- Brank H, Del Tredici K, Rub U, et al. (2003) Stage: p of brain pathology retated to sporadic Parkinsons disease. Neurobiol Aging 24: 197–231
- Borchell IT Panegyres PK (2016) Prion diseases: unmonotargets and therapy. ImmunoTargets Ther 5: 57-68.
- Cheong CY, Ikram MK, Chen C, et al. (2017) Imaging retina to study dementia and stroke. Prog Brain Relinal Eye Res 57: 89- 107
- Chadinet A. Ruit NS (20-4) White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. Curr Treat Options Cardiornic Med 16: 292

- Dugger BN. Dickson DW (2007) Pathology of neurousgenerative diseases. Cold Springs Harb Perspect Biol 9, a0, 8035.
- F.My Clvi, Parkinson EG, Rockanta H. (2016) Changes to mental state and behavior in \$1 of rigions disease Laurer Psychiatry 3, 1079- 86
- Ensre M (2017) Treatment of dements associated with Parkanion's disease. Purkinspirism Relat Disord 13 (Suppl 3), \$457-61
- Faselin A. Kness. , Februan O. et al. (2016) Progressive supranuclear policy and corticobatal degeneration diagnostic challenges and climcopal. (1) is consulerations. Rev Neural (Paris) 177 88, 502
- Foo H, Mak E, Yong TT (20-7) Progression of subcorrical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. Eur J Neural 24: 34: 8
- Ford AE (2016) Preventing debrium in demental managing risk ractors, Maturitas 92, 35-40
- Galvin JF (2015) to proving the clonical detection of Lewy body dementia with the Lewy Body Composite Risk Score Alzheimers Dement (Aunt) 1, 316–24
- Girs M. Zhang M. Lu Y (2016) Genes associated with Alzheumer's disease an overview and current status Clin Interv Aging 11, 665–81
- Goetz CG, Erare M. Duboja B (2008) Parkinion's disease demential definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. Ann Neurol 64 (Suppl 2): 581–92.
- Goodman RA, Lockner KA, Thambusetty M, et al. (2017) Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. Alzhemen Dement 13: 28-37
- Gordon E, Rohrer JD, Fox MC (2016) Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. J Neurochem 138 Suppl (): 193–210.
- Gray SL, Hanlon JT (2016) Anticholatergic medication use and dementia: latest evidence and clinical topplications. Ther Adv Drug Sof 7: 317–24.
- Harper L, Barkhof F, Scheitens P, et al. (2014) An algorithm approach 1 to a company of dementic I Neural Neurostary Psychiatry 85 692-8.
- Hasegawa M. Nonaka T. Masuda-Sazakake M (2017) Prinn-libe mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders. Pharmacol Ther 172: 22–33
- Hithernay R. Hamburg S. Kaught B. et al. (2017) Cognitive decline and dementia in Down syndrome. Curr Opin Psychintry 30: 02: 7
- Huey ED, Patnam KT, Grafman J (2006) A systematic review of neurotransporter defects and treatments in frontotemporal dementia. Neurology 66: 17–22.

- uce PG, Perry FK, Morris CM (1998) Dementa with Lewy budies, a doi: ii.) non A alycane; dementa syndrome. Brain Pottos 8: 299-324
- ret ager KA (2018, Dementia with Lewy budies and Parkinsons docase dementia current concepts and controversies. I Neural Transm 125, 6, 5, 50
 - F fluorodenty-glucuse positron emission tomography
 multimodality approach for comprehensive evaluation
 of demenda patients: a pictorial existy Indian I Radial
 Imaging 25, 342–52
- Jennings LA, Palimaru A, Corona MG, et al. 12017

 Patient and caregiver goals for Jemenda care. Qual.

 Life Res 26, 685–93.
- Kapusa A. Deč, arli C., Schneider JA (2017) Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt demental. Acta Neuropathol 134, 171-86.
- Narontzoulus S. Galv n JP (2011) Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementas. Expert Rev Neurother 11, 1579–91
- Kerteiz A, Munoz DC (2002) Frontotemporal dementia Med Clin North Am 86, 501-48
- Kropman 12S, Kramer JH, Boeve BF, et al. (2008) Development of methodology for conducting clinical trials in femiotemporal labor degeneration. Brain 131 (Ft 11): 2957-68.
- Kobylechi C, Junes M, Thompson JC, et al. (2015) (ogr - ive behavioural features of progressive aupranuclear pulsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. J Neurol 262: 916–22
- (c) B. HC, A. e. es B. (V. Lau position evices in comography imaging. Cold Spring Harb Perspect Biol. 9: a023721
- amyloid pathology and proof-of-concept imaging tria.
- Landin Romero R, Tan R, Houges HR, et al. (2016) An apdate on semantic demenda: genetics, imaging, and pathology. Als. Res. Ther 4: 52
- Levy RH, Collins C (2007) Risk and predictability of the genteens are a very concern the Rev Neuropout 1 235-54.
- Ling H (2016) Clinica approach to progressive supranuclear palsy. J Mov Disord 9: 3-13.
- Lippmann S. Perugula MI. (2016) Debrium or dementia? Innov Clin Neurosci 13: 56-7

- Discu. RM Sett ges K. Greger A. et al. (2013)

 inflerentiation of progressive supermininear pulsy

 in gant laboratory tools. Acta Securit
- Liorens E, Karch A, Goistokka E, et al. (2017) Cerebrospinal fluid binonarker based diagnosis of sporadic Creatzfeldi. Jakob disease a validation study for previously established cutoffs. Dement Genete Cogn Diagnt 43, 71–80.
- Mackenzie, B., Neumann M. (2016) Molecular neuropathology of frontotemparal demential insights into disease mechanisms from postmoment studies. J. Neurochem 138 (Suppl 1): 54–70.
- Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, et al. (2011)

 Distinct subtypes of FTLD PUS. Acta Neuropailad
- Maloney B. Lahari DK (2016) Epigenetics of demention than a state. Lancer Neurol 15, 760-74
- McCarter S. St. Louis EK, Boeve BF (2016) Sleep disturbances its frontotempora, demension in Neurosci Rep 16: 85
- McCleery J. Cohen DA Sharpley At (2016)

 Ph. 10. It is not been at thousand denie to preview) Cockrane Database Syst Rev. 1: C1009178.
- McGirt Mf, Woodworth G, Coon AL, et al. (2005) Diagnosis, treatment, and analysis of long term outcomes in diopathic normal pressure hydrocepha its. Neuromagery 57: 699-705.
- McKeith JG, Dicksom DW, Lowe J, et al. (2005) Diagnosis and the agents of the consortium, Neurology 65: 1863-72.
- Meyer PT, Frings L, Rucker G, et a. (2017) 18F FDG PET in Parkinsonism differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. J Nucl Med 58: 1888-98.
- Michel J. P. (20.6) is it possible to delay or prevent agerelated cognitive decline? Korean J. Fam Med 37: 263-6.
- Miothi E, Flangan E, Knopman D (2017) Detecting charge on the 10 B. 101 G. referees between FTLD and AD dementia. Int I Geriate Psychiatry 32: 977–82
- Mioshi E. Hsieli S, Savage S, et al. (2010) Clinical staging and loss asc progression in a intetemporal serve at Neurology 74: 1591–7
- Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, et al. 2014 of process to vpes of check in rational acceptance in the filteriture neview and proposed acceptance in the process of the filter of
- Nathundian A, Donkervoort S, Dec E, et al. (2011) The multiple faces of valuatit containing protein automated diseases: inclusion body enyopathy with Paget's disease of hone. In moteoping a lement a ane arrow ruphs. Pagetal sclerosis. J Mol Neurosci 48: 522-31
- Note E. Marder K. Bell KL, et al. (2004) Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheumer's disease

- ma Pa konsul's obcase with Teramiza. Moreim iii. Dioriters 19: 60
- Pandyn SY. Clein MA. Silva f.M. et al. (20. 6. Paies mor cognitive impairment atways lead to demonta? A review. J. Neural Sci. V69: 58–67.
- Prob KA Botouri A, Cuanantoia A, et al. (2017) Betropsychiatric burden in Hamington's disease the or Sci 7-67
- Park I/K. Park KH. Youn II, et al. (2017) Chinical characteristics of parkinsonerm in frontotion demonstra according to subtypes. J. Neurol Sci. 372-31. 6.
- Purandare N. Suris A. Morris J. et al. (20-2) Association of cerebral emboli with accelerated regionive detectoration in Alzbeimers disease and vascular dementia. Am J Psychiatry 109: 100-8.
- Rausohoff RM (2016) How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. Science 353: 777-83
- Raz L. Knoefel J. Abaskar K (2016) The neuropathology and cerebrovoscular mechanisms of dementia. J Cereb Blood Flore Metab 36 - 79-86.
- Roalf D, Moberg MJ, Turetsky B1 et al. (2017) A quantitative meta- analysis of obactory and no from in mild cognitive impairment. J Neurol Neurosping Psychiatry 88: 226–32.
- Sachdevn A, Chandra M, Choudhary M, et al. (2016) Alcohol related dementia and neurocognitive comments a review study. Int J High Risk Behav march 5: e27970
- Sarro I., Tosskulwong N. Schwarz, CG, et al. (2012) An investigation of cerebrovascular leature in demental with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 13, 257-66.
- Schott JM, Wacren JD, Barhof F, et al. (2011) Suspected early dementio. BMJ 343: d5568
- Schroek JL, Ford J. Conway EL, et al. (2016) Review of safety and efficacy of sieep medicines in older adults Clin Ther 3B 2349-72.
- Schwartz M, Deczkowska A (2016) Neurological disease as a adure of brain unasane crossage the multiple faces of neuroinflammatum. Trends transpol 37, 668–79.
- Stahl SM (2017) Does treating bearing toss prevent or seeting a green of demonstrationing seems in the cases, but who's intening? CNS Spectrums 22: 247–50
- Taxada E.F. Kim M.O. v. develorad R.W. et al. (2017) Genetic prion disease experience of a rapidly progressive dom to entry the futer at a second of the literature Ain J Med Genet B Neuropsychiate Genet 174, 16: 69
- Tartaglia MC, Rosen JH Miller III. (2011) Neurainsaging in dementia. Neurotheropeutics 8: 82-92.
- Thomas AJ. Attems J. Colloby SJ. et al. (2017)

 And the American St. Colloby SJ. et al. (2017)

 Meteorology 88.

 1 -8.

- thingus A). Taylor (P. McKeith I, et al., 2017).

 Overlopment of assessment toolkits for improving the diagonals of Levry body demential feacility study within the DIAMOND Levry study. Int J. Genetic Psychiatry 32: 1280–304.
- Godd TW, Petrocelli L (2016 Insights northe pathogenic mechanisms of chromosome 9 oper reading frame 72 (C9arf72) repeat expansions. J Neurodiem 138 (Suppl 1):145-62.
- (ogo T, Isojima D, Akaisu H, et al. (2005) Clinical features of argycoph.dic grant disease: a retrospective curvey of cases with neuropsychiatric symptoms. Am J Geonti Psychiatry 13: 1083-91.
- ser RM, Boxer Al. 2016) Therapy and control trials in (contatemporal demental past, present and fature f. Neurochem 138 (Suppl 1): 211-21.
- etii S. Harman AJ (2017) Synaptopathic mechanisms

 Hantington's disease Prog Neurobiul 153: 18-45
- Weishaupt JH, Hyman T, Dikic I (2016) Common esolecular pathways in amynteophic lateral scienosis and (pontotempuras dementia. Trends Mol Med 22 69: 83
- Wenning GK, Tiam F, Seppi K, et al. (2004) Development and va marion of the Urr fee Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Mor Disord 19: 1391-402.
- Williams DR, Hohen JL, Strand C, et a., (2007) Pathological too burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Ruchardson's syndrome. Brilin 130 (Pt 6): 1566-76.
- Wemo A, Guerchet M. Ali GC, et al. 2017) The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. AliJenucra Dement 13: 1-7
- Xu Y, Yang J, Shang H (2016) Meta analysis of risk factors for Parkinson's decase dementia. *Transl Neurodogen* 5: 1–8.
- Yang L, Yan J, Jio X, et al. (2016) Screening for dementia in older adults, comparison of Mini-Mental State Examination, Mini-Gog, Clock Drawing Test and ADS. PLOS ONE 11 e0168949
- Yang W. Yu S (2017) Synucleinopathics, common features and https://ocampul.manufestations. Cell Mol Life Sci 74. 8-160-160

Demencia/Memona/Cognición/ Amiloide/ Alzheimer

- A bent MS. Dekosk. ST. Orckson D. et al. 201

 The diagnosis of mild cognitive impairment due

 A to the National Institute on Aging and Alaheimer's

 Association Workgroup. Alaheimer: Dement 7: 270-9.
- Arbor SC, LaFontqine M, Cumbay M (2016) Amyloidbeta A sheimer largets: protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores, Yale J Biot Med 89: 5: 21

- Rengandi MR, Licony in A. Stea do I. et al. (2016) og pennyndja smotom at Abbennor's disease J . Res 9 - 99- 208
- Cardenza Aguayo M. dei C., Silva Lucero, M. del C., Cartes, Octuz M. et al. (2014) Physonogo at role of amylost beta an octural celly the cellular trophic activity. In Neurochemistry, Helabockel T (ed.) Inflech Open Access Publisher, doi:10.5777/157398
- Chakraborty A, de Wit NM, van der Flier W.M. et al. (2017) The blood fram bastier in Altheither's disease was Pharmacol 89-12-18.
- Citetess G, Videmagne VL, Villam N, et al. (2012) Accelerated costica, atrophy in cognitively normal elderly with high B uniyload deposition. *Neurology* 78: 477-49
- Citron M (2004) β Secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease promise and tha lenge. Trends Pharmacul Services 25, 92, 7
- Clark CM Schneider IA. Bedell BJ et al. (2011) Use of Borbetapir-PET for imaging B-amyleid pathology IAMA 305: 275-83
- Cummings J. (2011) Biomarkets in Alcheumer's disease drug development. Alzheimers Dement 7 e13-44.
- Commings J (2011) Alzheimer's disease: clinical trans and the amyland hypothesis. Ann Acad Med Singapore 40, 304-6.
- Deutsch St. Rosse RB, Deutsch LH (200n) Faulty regulation of tau phosphorylation by the reclin signal transduction pathway is a potential mechanism of pathogenesis
- and therapeutic target in Alzheimers disease Eur Neuropsychopharmacol 16, 547-51.
- Dickerson BC, Stoob TR, Shah RC, et al. (2011)

 A gheamer, signature MRI biomarker predicts AD
 oementia in cognitively normal adults. Neurology 76,
 1395–402
- Ewert M. Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampet 11 (2011) Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. Trends Neurosci 34, 430–43.
- Fajardo VA, Fajardo VA, LeBlanc PJ, et al. (2018)

 Figure and 1 and the between the restriction of the restr
- Eleither AS, Chen K, Liu X, et al. (2011) Using positron emission comography and florbetapir F L8 to intage applied in patients with mild cognitive impairment on dementia due to Alzheinyer disease. Arch Neurot 68 14:32
- Porster S, Grimmer T Miederer I, et al. (2012) Regional expansion of connectance since a state into the ease follows amploid deposition with temporary delay Biol Psychiatry 71, 792-7

- Gebres SW Rocha A, Lenzy A, et al. (2016, Cognit se intervention us an early morpharmitedlogical strategran Alzhe her educate a translational perspective. Front Aging Neurosci 3: 1–4.
- C. Im LN, Lodgson NA (2016) Who should assess the needs of and care for a dementia patient's caregiver? ANA 1 Educs 18 1, 71, 61
- Codyn I, Jonezyk J, Panek D, et al. (2016) Therapeutic strategies for Alzheimers ditease in clinical trans. Pharmical Rep 68: 27-38.
- Commar [], Bobes Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, et al. (2011) Utility of combinitions of hipmarkers. Engaintive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive ampairment to Alzheimer disease in patients its the Alzheimer's Disease Neurotmaging Inflative. Arch Gen Psychiatry 68: 961–9.
- Commer T. Tholen S. Yoshefi BH, et al (2010)
 Progression of cerebral anylots load is associated with the apostpoprotein F e4 genotype in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 68: 879: 84
- Common AS, Garett Bl. (2017) The differential effects of Alzheimer's disease and Lewy body pultiology on cognitive performance: a meta-analysis. Neuropsychol Rev 27: 1-17.
- Parrison JL, Owen M. (2016) A-zheimer's disease: the ampleid hypothesis on trial. Br J Psychiatry 108: 1-3
- Ferukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, et al. (2017) Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of MCI. Alchemers Dement 13 -85–95
- Jack CR Jr., Albiert MS, Knopman DS, et al. (2011) introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup on diagnosise guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7 257 62
- halk CR of 1 work. We ground SE of a 17009 Social PIB and MRI in rearnal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: empurations for sequence of pathonogular events in Alzheimer's disease. Britin 132: 1355-65.
- Janason T, Alwal JK, Steinberg S, et al. (2012) A mutation in APP protects against A retime case of cooperelated cognitive decline. Nature 488: 96-9.
- Kotjohn TA. Maurouf CL, Roher AE (2012) is Alzheimer's disease amyloidosts a result of a repair mechanism gone astray? Alzheimers Dement 8: 574-83
- Kovars E., Herrmann FR, Hof PR, et al. (2013) The relationship between cerebral anyloid angiopothy and artist of the second seco
- Li Y, Li Y, U X, et al. (2017) Hend injury as a risk factor (or dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta, analysis of 32 observational studies. PLOS ONE 12: e0x69650.

- Ereberman A. Deep A. Sh. et al. (2018) Downward it: ger displacement Gataggrones Parkinson disease demontation Although disease. Int J Neurosci. 28, 15. d.
- Lin JK, Li QX. He Z, et al. (2016) The eye as a biomarker for Alzheimers disease. Front Netrosci 10: 1–14.
- MacLeod R. Timert EK, Cameron WF et al. 2015) The inle and therapeutic to geting of α. β. and y secretase in Alzheimers disease Financ Sci OA 1, FS01)
- Mallik A, Drzergu A, Minoshusa S (2017) Chincal avyand impging. Senan Nucl Med 47-31-43
- Marçago DJ (20-5) Alzheinser's disease vaccine development a new strategy facusing on immune modulation. J Neuroimmunot 287, 54-63.
- McKhann GM, Knopman DS, Cherlkow H (2011) The diagnosis of dementia due to Alzhermer's disease occummendations coin the National mattute on American the Alzheimer's Association Workgroup Alzheimer's Dement 7, 263-9
- 2016) Therapies for prevention and treatment of
- Have the series of the series
- Pascoal TA, Mathotaarachehi S, Shin M, et al. (2017) Synergeshe interaction between amyloid and tau predicts the progression to dementia. Aizheimen Dement 13: 644-53.
- Rabinovici GD, Rosen HJ. Alkaloy A. et al. (2011)
 Amyloid vs. FDG-PFT in the differential diagnosis of
 A.J and FTLD. Neurology 77: 2034-42
- Rape N.A. Submanier Reen M. Consuman 11—c. al. (2006) Increased hippincompal pluques and rangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime hintory of major depression. Arch Gen Psychiatry 63, 161–7
- Reisberg B, Doody R, Stöffle A, et al. (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. New Engl I Med 348 1533- 41
- Ritter AR, Leger GC, Moiet JB, et al. (2017)
 Sea agree along of estimation operative vented.

 Alzheimer's disease and frontolemporal dementia.

 Alzheimer Dis Assoc Disord 31, 187, 91.
- Rodrigue KM, Kennedy KM, Devota MD St, et al. (20-2)
- B. A many the deposit and the page Regional Constitution and cognitive consequences. Neurology 78: 387–95.
- Ruthirakuhan M. Herrmann N. Seuridjan I, et al. (2016) Beyond immunotherapy: new approaches for disease mud fying Featments for early Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmocather 17: 2417–29.

- Sabbugh MN. Schauble B. Anand S. et al. (2017). Histopichology and flochetaben PET in patients accorrectly diagnosed with Alzhenner's disease. J. Material Sci. 56, 441-6.
- Schemin NM, Aalto S, Kaprio J, et al. (2011) Enriy detection of Alzheimer disease. Neurology 77: 453-60.
- Sharma N. Singh AN (2016) Exploring binmarkers for Alzheimer's disease. J Chin Diag Res. 10: KeO1: 06
- Semonsen AH. Heruidta SK. Andreasen N. et al. (2017) Recommendations for CSF AD biomarkess in the diagnostic evaluation of dementin. Atchesiners Dement 13, 345–95.
- Speed in RA. Aisen PS, Beckett LA, et al. (2011) Toward defining the psecitoical stages of Aizhenner's disease recommendations from the Nationa, Institute on and the Alzheimer's Association Workgroup.

 Accountry Dement 7: 280-92
- Spies PE, Clausen JA, Peer PG, et al. (2013) A prediction undel a spin or main a spin and a spin or main spin as a spin or main personal spin as a spin or main personal spin as a spin or main personal spin as a spin or main sp
- Spies PE, Verbeck MM, van Groen T, et al. (2012) Reviewing reasons for the decreased CSF Aheta42 concentration in Alzheimer disease. Front Biosci (Landmark Ed) 17: 2024-34
- Spira AP, Guttesman RF (2017) Sleep disturbance: an emerging apportunity for Alzheimer's disease prevention? Int Psychogeriatr 29: 529-31
- Tarawneli R, Holtzman DM (2012) The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Cold Spring Harbor Perspect Med 2: 4006148
- Taziot PN, Aisen PS (2009) Can lithtum or valproate untic angles in Atcheimer's discuse? J Clin Psychiatry 70: 919-21
- Uzun S, Kozumplik O, Folnegovic-Smale V (20.1) Alzheimer's dementia: current data ceview. Coll-Autropol 35: 1303-7
- Venkataraman A, Kalk N, Sewett G, et al. (2017)
 Alcohol and A zote the second objection dependence contribute to beta amyloid deposition, net that the second of the second objects of Alzheimer's disease? Alzohol Alzoholism 52, 151–8.
- V. emaple V. Dore. Roungea Pietas, 20 7 A.5 a a toad and tailor og og atteente na Semin Nuc. Med. 47, 75-88.
- Wagner M. Wolf S, Reischses FM, et al. (2012) Biomacker validation of a cued recall memory deficit in production Alzheimer disease. Neurology 78: 379–86.
- We may his Washing Alt salmon DP 20 2 The new tive subjected, not be may he may ensure the Spring turb Perspect Med a miller
- Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE (2006) Surviva. and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs. Alzheimer's disease. Neurology 67, 1935-41

- Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. (2011)
 Association between in vivo thing are 18 in series
 flutemetarnol aniyond positron emission tomography
 imaging and in vivo cerebra, cortical associationals
 Arch Neurol 68, 1398–303
- Yaffe K, Torco M. Petersen RC, et al. (2t. 2) The epidemintogy of Alzheimer's disease, laying the ioundation for drug design, conduct, into analysis of linear tituly. Alzheimer's Demont B. 237, 42
- Yan R (2016, Stepping closer to freating Airheimer's disease patients with BACET inhibitor deligs. Transf Neurodeger 5: 13
- Yeh HL, Tsai S, (2008) Lithram may be useful in the revention of Alzhenners disease in individuals at risk of presentle familial Alzhenner's disease. Med-Hypotheses 71, 948–51.

Sintomas conductuales de la demencia.

- Alexopoulos GS (2003) Role of executive function in late life depression. J Clin Psychiatry 64 (Suppl 14): 18-23.
- Ballard C, Oyebode F (1995) Psychotic symptoms in patients with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 10: 743-52.
- Banard C, Net., D. O'Brien J, et al. (2000) Anatetydepression and psychosis in vascular dementia, prevalence and associations. J Affect Disord 59: 97-106.
- Bao AM, Meytten G, Swaab DF (2008) The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the tuman hypothalamus, Brane Res Rev 57: 531-53
- Barnes M: Youe K. Rvers A., et al. 25 Amonte vs. late-life depressive symptoms and risk of dementia. Arch Gen Psychiatry to 193-8.
- Bassetti CL, Bargiotas P. 2018) REM sleep behavior disordes.
- Front Neurol Neurosci 1, 104-16.
- Bennett S, Thomas AJ 2014) Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? Malurita 79:44-90
- Buoli M. Serati M. Caldiroli A., et al. (2017)

 Pharmacological management of psychiatric
 symptomic infrontolemporal demonstrata asystematic
 review. J Geriatr Psychiatry 30: 162-9.
- Burns A, Jacoby R, Levy R (1990) Psychiatric phenomena in Alzheimer's diseate. Il: disorders of perception. Br J. Psychiatry 157: 76–81, 92. 4
- Canevelli M, Vallera M. Trebbastoni A, et al. (2016) Sundowning in dementia: chinical relevance, pathophysiological determinants, and therapeutic approaches. Front Med (Lausanne) 3: 73.

- and Alabet ner's disease neurobusingical links and communications alogaral to gets. Etc. J. Phornicol. 636–64: 21
- Cuhen-Manuheld J. Bi. 3g N (1986) Aguitted behaviors in the elderly 6. A conceptual review J Am Genate Soc 34, 711–21
- Corcoran C. Wong ML, O'Keane V (2004) Supropion in the management of apathy / Psychophurm 18: 333-5.
- Cummings J. Robegy E. Mergel V. et al. (2008) Efficient of a state of the second of the American Association of Gernatric Psychiatry, torsology. Hawaii.
- Commings [L, Lykersos CG, Peskind FR, et al. (2015)
 Lifect of destrongethorphan-quanti ne on aguation
 in patients with Alzheimer's disease demonstra: a
 randomized clinical trial. JAMA 314: 1242- 54
- Der ms M. Shine L. Juhe A, et al. (2017) link of adverse outcomes for older people with dementia prescribed antipsychotic medication, a population based e-cohort study. Neurol Ther 6: 57–77
- Ducharme S, Price BH, Dickerson BC (2018) Apathya neurocircuitry model based on front neuroparadementia. J Neural Neurosury Psychiatry 89: 389-96.
- Evon C. Weintraub D (2010) Case for and against specificity of depression in Alzheimer's disease Psychiatry Clin Neurosci 64: 358–66
- Parina N. Morrell L. Burerjee S. 2017) What is the herapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. Gentatr Psychiatry 32: 32-49
- Fernandez Matarrubia M. Maina Guiu JA. Cabrera-Martin MN, et al. (2018) Different apathy chinical profile and neural correlates in behavioral variant 1 million and dementia and Aistenmer's disease [htt] Genute Psychiatry 33: 141-50.
- Fernandez Mutarrubia M, Matias-Guju IA, Moreno-Barroc T, et al. (20.6) Valulation of the Lille's Apathy Rating Scale in very mild to moderate dementia. Am J Geriatr Psychiatry 24, 517–27
- Ford AH, Almetda OP (2017) Management of depression in patients with temperature at arms energy cal treatment justified? Drugs Aging 34: 89–95.
- Fraker J. Kaies HC, Blozek M (20-4) The role of the occupational therapist in the management of neuropsychiatric symptoms of dementin in clinical settings. Occup Ther Health Care 28: 4-20.
- Frakey LL, Salloway S, Buclow M, Malloy P (2012) A randomized, double blind, placebo-controlled trial of modalistif for the treatment of apathy in individuals with mild to moderate Alzheimen's disease. J Clin Psychiatry 73: 796-801.

- Garay RP Grossberg GT (2017) Av P-786 ha the continent of agitation of decimal of the Archemer's type Papert Opin Invest Drugs 26, 121
- Geerlings MI den Hiter T Kouristani Pl. et al. (2008) Plistory of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer's disease Neurology 70: 1258–64.
- Gessing I.V. Sondergard L. Forman JL, et al. (2009) Antidepresionits and dementia. J Affact Disord 117-24-9.
- Goldman Kr. Holden S (2014) Treatment of psychosis and demental in Park ments disease. Curr Treat Outlans Neurol 16: 28
- Goodarzi Z, Mele B, Guo S, et al. (2016) Guidelines for demonitio of Porkinson's disease with depression or anxiety a systematic review. BMC Neural 16(1): 244.
- Growtherg G. Kobegy: E. Amatoriek J. et al. (20(8)
 Efficacy and safety of fixed done breexpirencede for the
 treatment of agitation in Alzheimer type dementia:
 a randomized, double bland fixed done 12-week
 placebo controlled global clinical trial. Abstract for
 the American Amoctation of Geriatric Psychiatry.
 Honoluke, Hawaii.
- a novel drug candidate for Parkinsons disease.

 Neurochem Res 39: 2008-17
- Hongiston K, Hallikausen I, Seldander T, et al. (2018) Quality of life in relation to neuropsychiateic symptoms in Afzheimer's disease: 5 year prospective ALSOVA cohort study. Int J Geriate Psychiatry 33: 47–57.
- Jack Jr. CR, Wiste HJ. Weigland SD, et al. (2017) Defining imaging biomarker cut point for brain aging and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 13, 205-16.
- Johnson DK, Walts AS, Chapin BA, et al. (2011) Neuropsychiatric profiles in dementia. Alzietimer Dis Assir Disord 25, 326–32.
- Kales, HC, Kam HM, Zivan K, et al. (2012) Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry 169: 71-9
- Kates—Clake sos C. Maier FM et al. 20-7 Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. Int Psychogeristr 31 83-90.
- Kok RM, Reytolds CF (2017) Management of depression in olds. adults a review. A 24.3. 7124-77
- Kong Ref (2005) Agitation in demontia, concept charification, J Adv Nurs 52, 526-36.
- Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, et al. (2018) Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporul demential distinct clinical profiles and neural correlates. Cortex 03: 350-9

- Canciot KL, Amatonis J. Anroll-Israel S, et al. (2012). Oleo opsychiat it signs a classingtonia of Alvite mera. (VS) 3: 440-9.
- 465 G), (at PH, Han X, et a). (2012) Deprember ayosptonis in m (d. cognit ve impairment predict greater atrophy in Alzaermer's disease-reinted regions. Biol Psychiatry 74, 814–25.
- Cerin I, Voulgari A, Breitiser JC, et al. (2003) The epidemiology of psychosis in dementia. Am J Genatr Processing 31–83–91.
- Lochhead FD. Neison MA, Maguire GA (2016) The treatment of behavioral disturbances and psychosis associated with dementio. Psychiatr Pol. 50: 311–22
- Lopez OL Becker JT Sweet RA, et al. (2003) Psychiatric symptoma vary with the severity of dementing a probable Alabetmer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 15: 348-53.
- Lyketson CG, Cardin MC, Ryan JM. et al. (2011) Neoropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7, 532–9.
- pretsus. Coope 3 hours see al 9003 of colors of of neuropsychiatric symptoms in demeritia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. JAMA 288, 1475-83.
- yketsos CG. Steinberg M. Tachanz TT, et al. (2000) Menta, and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. Am J Psychiatry 157: 704-2.
- Macfarlane S, O'Connor D , 2016) Managing behavioural and psychologica, symptoms in dementia. Airst Preser 39: 123-5
- Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, et al. (1995) Apothy: a reasons in up to the Searchy Marty, 7 23 30
- Manst DT Kim HM, Seyfried LS, et al. 2015)

 An experience office processes are the risk of one of in patients with demential member needed to harm. JAMA Psychotey 72: 438-45.
- Motar is J. Nicabileto C. Pat en SR et a. 201 he essociation of antidepressant drug usage with a growth inpairment of terrier is. Including Alexander obsesse a systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety 34: 7.7. is
- Mossello E, Buncinelli M, Cateri V, et al. (2008) Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzhelmer's disease? Dement Geriatr Cogn Disord 25: 372-9.
- No regard Aliense : Dahin C. Galse C. et al. (2013) stropic polypharmacy in patients is ib dementic prevalence and predictors, J. Alz. Dis. 56: 707–16.

- e (2020) As vance I phase 2/33 ad of AXS 05 in Alzhe mers disease agration processing communication.
- Pursteensson AP Autonsdoute: M., 20, 7) An update on the advancements in the treatment of agriculon in Archeomer's disease. Expert Opin Pharameuther 18, 61), 20.
- Preuss I.'W Wong JW. Koder G (2016) Treatment of hehavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. Psychiatr Pol 50: 679: 715.
- Rosenberg PH, Nowrang, MA, Lyketson CG (2015, Necropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease what might be associated brain circuits? Mol Aspecis Med 43: 44: 25: 37
- Sudgreedby CH, Galvin JE (2012) Lundel next for the management of cognitive and behavioral problems of Jensentia J Am Board Fam Med 25, 350, 66
- Schneider LS, Dagerman KS. Insel 9 (2005) Risk of death with atypica, untipsychotic drug treatment for demontal (AMA 294) 1935–43.
- Siever LJ (2008) Neurolanlogy of aggression and violence. Am J Psychiatry 165, 429-42.
- Sink KM. Holden KF Yoffe K (2005) Pharmacological Treatment of neoropsychiatric symptoms of demential JAALA 293: 596–608
- Stahl SM (2016) Parkinsonis disease psychosis as a serotorum dopamine imbatance syndrome. CNS Spectrants 21 271 5.
- Stahl SM (2016) Mechanism of action of pimavanserip in Parkinson's disease psychosis: larget agreerotohin
- Stahl SM (2018) New hope for Alzheimer's dementin as prospects for disease modification fade symptomatic treatments for agitation and psychosis. CMS Spectrums 23: 29.
- Torrini M. Cacciolii A. Murra A. et al. (2017)
 Inappropriate behaviors and hypersexuality in
 Individuals with dementia, an overview of a neglected
 Issue. Geriatr Genoral Int 17, 865-74
- Tsuno N, Homma A (2009) What is the association between depression and Alzheimer's disease* Exp Rev Neurother 9: 1667-76.
- Van der Lande RM, Dening T, Stephan BC, et al. (20-6) Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia, systematic review. Br 1 Psychiatry 209: 366-77
- Van der Spek K, Gereitsen DL, Smallbrugge M, et al. (2016; Only 10% of the psychotropic drug ase for the opposite straint symptoms a page its safe dementia a fully appropriate the PROPER I-study. Int. Psychogeratir 28; 1589-95.

- Vigen CLP, Mack WJ. Keefe RSB, et al. (2014). Cognitive effects or atypical and psycholic medications in patients with Alchemer's disease outcomes from CATTE AC Am J Psychotry 168: 831–9.
- against and aggression on a second second as a second seco
- Wisnjewski T. Drummond E (30:6) Developing therapeutic vaccines against Alzheimer's disease Expert Rev Vaccines 15, 401–15.
- Wuwongse S, Chang RC, Law AC (2010) The putative neurodegenerative anks between depression and Authentic's disease. Prog Neurobiol 92, 362-75.
- Zhang Y, Cat J, An L, et al. (2017) Does music therapy behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and metaanalysis. Ageing Res Rev 35: 1-11

Capítulo 13 (Impulsividad, compulsividad y adicción)

TOC

- Bioch MH, Wasylank S, Landerus A, et al. (2012) Effects of ketamane in treatment refractory obsessive compulsive disorder. Biol Psychiatry 72: 964–70.
- Chamberlain SR, Menzies L, Humpublice A, et al. (2008) Orbitofronta: dysfunction to patients with obsessivecompulsive disorder and their anaffected relatives. Science 321, 421-2.
- Dougherty DD. Brennan BP, Stewart SE, et al. (2018)
 Neuroscientifically informed formulation and
 treatment planning for potients with obsessive
 compulsive disorder: a review. JAMA Psychiatry 75:
 108 J
- Emeliers NA. Potentia MN, Chamberlain SR et al. 20 n. Postens, compulsive and impulsive behaviors. 1 no. a cond. among 30 cm. phenorypes a narrative seview. Neuropsychopharma ology 35: 591-404.
- Gillan CM. Papmeyer M, Moretto Zamar S, et al. (2011) Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-comparitive disorder. Am J Psychiatry 168: 719-26.
- Greenberg BD. Malone DA, Friehs GM, et a., (2006, Three year outcomes in deep brain summation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 31, 2384-93.
- Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN (2010) Invasive circuitry-hasted neurotherapeutics: sterentactic ablation and deep brain stimulation for OCD. Neuropsychopharmacology 35: 317–36.

- Coveren A, van Andree A. M, van Rood YR, va.

 Opper J. Spinhoven P (2006) The boundary between repuchandrasis and obsessive compulsive maintee.

 Psychiatry 67, 1582-9.
- kisely S. Hall K. Siskind D, et al. (2014) Deep brain systematic review and meta analysis. Psychol Med 44 333-42
- Menuos L. Chamberlain SR. Laird AR et al. (2008).

 The product of the second product of
- 6filed MR. Rauch St. (2012) Observer-companione disorder beyond segregated cortico-striala, pathways. Trends Cogn Sci 16: 43–51.
- R 22 Sep Set Sep Coc in Al 2 Set See to ventral capsulatomy in anaestable obsessivecompulsive disorder. Biol Psychuttry 54: 355-64.
- Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, et al. (2012) Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. Neuropsychopitarmaculagy 37: 1144-51.
- Withelm S. Buhamano U, Tolin DF (2008) Augmentation of behavior therapy with D-cycloner ne for obsessive computative disorder. Am J Psychiatry 165: 335-41
- Yin D, Zhong C, Lv Q, et al. (2018) Dissociable frontustriatal connectivity mechanism and predictor of the connectivity magnetic and predictor compulsive disorder. Biol Psychiatry 84: 926–36.

Abuso de substancias General

- Bedi G (2018) 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine as a psychiatric treatment. JAMA Psychiatry 75, 419-20.
- Clark L. Robbins TW, Ersche KD, Sahakian B, (2006) Reflection impulsivity in current and former substance users, Bul Psychiatry 60: 515–22.
- Dalley JW, Everitt BJ (2009) Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward capality. Semin Cell Dev Biol 20: 403- 10.
- Frieht KD Tamm A. Fradhan S. Bermore ET Robbins.
 UN CO. C. Bring addiction endophenotypes:
 impulsive versus sensation-meking personamy traits.
 Biol Psychiatry 68, 770-3.
- Field M. Marhe R. Franken J (2014) The clinical relevance of attentional bias in substance use disorders. CNS Spectrums 19: 225–30
- Haber SN Knutson B (20°0) The reward circuit linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 35: 4–26.

- Koob GF Le Moal M (2008) Addis run and the brain autocentrd system. Am Rev Psychul 59: 29: 53.
- Kooti GF Volkow N 2 (2010) Neurocircuity of addiction. Neuropsychophic macology 35: 217-38.
- Mandya, o CD, Knub GF (2012, The attaicted brain craves new neurons, putative cole for adult born progenitors in promoting recovery. Trends Neurosci 35: 250–60.
- Newler EJ (2005) is there a commun molecular pathway for addiction? Nat Neurosci 11, 144 /
- Note DJ, Hughes AL, Erritzoe D, et al. (2015) The dopone to theory of addictions 48 years of high wand laws. Nat Rev Naturosci 16, 305–22
- Schneider S, Peters J. Bromberg U, et al. (2012) Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. Am. J. Psychotry 169 39: 46.
- Solveny A, Gu X, Muntague PR (2017) borgetting in be as a factoric reconstitution and the disconnection of things past. Biol Psychiatry 82: 774–5.
- Volkow ND, Wang GJ, Foreter JS, Tomass D, Terang F (2011) Addiction: beyond apparative reward circuitry. Proc Natl Acad Sci USA 188: 15037–42.

Abuso de sustancias: Alcohol

- Anton RF. O'Malley SS, Ciratilo DA, et al. (2006)
 Combined pharmacotherapies and behavioral observentions for alcohol dependence. The combine studys a randomized controlled trial. JAMA 295: 1003–17
- Anton RF. Pettuara H, Zweben A, et al. (2004) A multisite dose ranging study of naturefene in the treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol 24: 421–8.
- Braus DH, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K (2005) Correlation of stable elevations in strictal propiotd receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol crawing. A positron emission tomography study using carbon 11 -tabeled carfentanil. Arch Gen Psychiatry 62: 57-64
- Crevecocur D, Coustra Si, Denoting L, et al. (20.8) if feet-veness of extended release nultresome in reduce alcohol cravings and use behavious during treatment and at follow-up. J Subst Abuse Treat 85: 105-8.
- Dahchour A, DeWitte P (2003) Effects of acomprosate on excitatory antiso acids during ma tiple ethanol withdrawal periods. Alcohol Che Exp Res 3: 465-70.
- Dakwar E, Levin F. Hart Cl., et al. (2020) A single ketantine infusion combined with motivational enhancement therapy for nicohol use disorder a randomized midatolam controlled pilot study. Am J Psychiatry 172: 125–33.
- DeWitte P (2004) Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amono scala causes craving for ethanol. Addict Betwee 29: 1325-39.

- DeWiths P. Adeison J. Paron P. Koob C. (2005)

 inc. and abstancing promute in resident action of action (AS Orags 6: 517-37)
- Garbutt JC, Kranzler J. R. O'Mulley SS, et al. (2005) Efficacy and toleraturity of long acting importable naltrezone for alcohol dependence. A randomized controlled trial. JAMA 293: 1617–25.
- k efer F, Wiedemann K. 2004) Combined therapy what does acamprosate and nativexone combination. eff es? Analist Algebral 19: 547.
- Krefer F, Jahn H, Tamuske T, et al. (2003) Comparing and combining nattrexone and acampusate in relapse prevention of alcohotam. Arch Gen Psychiatry 50: 92-9
- Viann & Blacktroto A, Torup T et al. (2013) Extend og en entment options to alcohol dependence a madomized controlled study of as-needed natoreferie tito Psychiatry 73: 706-13
- Mart nez D. Gil R, Si istean M, et al. 2005) Akcabor dependence is associated with blunted doparative transmission in the ventral striatum. But Psychiatry 58: 79-86
- Mason BJ (2003) Accomprovate and nativezone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk benefits assessment. Eur Neuropsychopharmacol 1 • 469–25.
- Mason BJ (2005) Acamprosite in the treatment of alcohol dependence. Expert Opin Pharmacotter 6: 2103-15.
- Mason BJ. Goodman AM, Chabac S, Lehert P (2006)

 I ffect of oral acamprosate on obstinence to patients
 with alcohol dependence in a double-blind, placebocontrolled trial: the role of patient motivation. J Psychiatr Res 40: 382–92
- Netzeband IG. Gruol DI. (1995). Modulatory effects of acute ethanol on metabotropic globamate responses in cultured Purkinje neurona. *Bratin Res* 688: 105–13.
- O'Brien CO (2015) In treating alcohol use disorders, why not use evidence based treatment? Am I Psychiatry ,72: 305-7
- Palpacuer C, Duprez R, Hunens A, et al. (2017)
 Pharmaconeg adividual and fled or many as the treatment of alcohol dependence of alcohol use disorders, a systematic review with direct and network meta analyses on naturefene, naturexang, acamprosate, backelen and toperamate. Addiction 113: 220-37
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C (2005) Nattresone and disulfirant in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. Biol Psychiatry 57 1128–37
- Pettinati HM, O'Brien CP Rabinowitz AR (2006) The state of notices one in the tiens used of a control lependence. Specific effects on heavy drinking 1 c.lin Psychopharmacol 26: 610-25.

- Ronzen HG, de Waard R, van der Windt DAW, et a (2005) A systematic review of the effectiveness or naltreasone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. Eur hieritopsychophicimicol (b) 311–23
- Smit Bernardin S, Rowe C, Behar E, et al. (2018) Low threshold extended release nativespine for high atthizers of public services with severe anothel use dinorder a pilot study 15 infot Abuse Trent 85: 109-15.
- Soyka M (2014) Nationefene for the treatment of alcohol dependences a current update. Int J. Neuropsychopharmicol 12: 675–84
- Valv A instendant van den Brink W (2013) Rechiced is a fine op is a vinple treatment goal in partition of the instance of all instances is concess. J. Psychopharmacol 27: 987-97.
- Wiers CE, Steizel C., Gladwin CE, et al. (2015) Effects of cognitive bias mod fication training on neural alcoholcue reactivity in alcohol dependence. Am J Psychiatry 172: 334–43.

Abuso de substancias: Cannabis

- Black N, Stockings E, Campbell G, et al. (20.9)
 Can habitureds for the treatment of mental disorders
 and synsptoms of mental disorders: a syste natu.
 review and meta analysis. Laucet Psychintry 6:
 995-1010
- Haney M., Hill MN (2018) Cannabis and cannabanoids: (rom sympac to society, Neuropsychopharm Rev 43: 4-212.
- Hundley G. Beck K, Borgan B (2020) Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2: 344–53
- Hines LA, Freeman TP, Gage SH et al. (2020) Association of high potency canonibis use with mentaand substance use in adolescence. JAACA Psychiatry 77-1014-51
- Here, YL, Spriggs S, A. ishayev J, et al. (2019) Cannabidiol or the reduction of the discontinuous discontinuous discontinuous and discontinuous discontinuous double blind randomized placebo controlled trial.

 Am J Psychiatry 176: 911-22
- Iames S (2020) A Climelant Guide to Commitmed Science Cambridge Cambridge University Press.
- Kovaca FE, Krupy T, Urbanski MJ, et al. (20-2) Exogenous and endogen rus cannabraseds suppress oblibitory neurotransmission in the human reocortex. Neuropsychopharmacology 37: 1104-14.
- Mason 81 Creat R. Goussen V. et al. (20)2. A proof of our opt random vect introduct study of gabops it in effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis dependent adults. Neuropsychopharmacotogy 37: 1689-98.

Nugent SM Morasco Bl. O'Ned ME, et al. (2017) The effects of crombis among adults with chronic pains and an overview of general barries, a systematic review. Ann Intern Med. 67, 319-33.

Abuso de substancias. Nicotina

- Akkus F, Ametamey SM, Treyer V, et al. (2014) Murket global reduction in reGi. rR5 receptor binding in smokers and ex smokers determined by LLC ABP688 positron emission tomography. Proc Natl Acad Sci. USA 0: 737–42.
- Akkus F. Treyer V. Johayem A. et al. (2016) Association of long-term aucotine obstanence with normal metabotropic glutamate receptor 5 himding, Biol Psychiatry 79: 474–80
- Cruoctic CL, Maier ML, Bunij J, van nen Rink W (2010) The nuculand acetylcholine receptor partial agonesi vacetacline and the treatment of drug dependence a review. Eur Neuropsychopharmacol 20: 69: 79
- Culbertson CS, Bramers J, Cohen MS (2011) Effect of anythin treatment on brain activation induced by caparette related cues in amokers. Arch Gen Psychiatry 68, 505–15
- Fvens AE, Culhane MA, Alpert JE, et al. (2008). A continued at the angle of the sense of managers and behavioral therapy for spooking cossistent macrost the polar depressive desorders. J Clin Psychopharmacal 28, 660-6.
- Franklin T. Wang Z., Suh JJ, et al. (2011) Effects of visconcione on smoking cue-triggered neural and craving responses. Arch Gen Psychiatry 68: 516–26.
- King DP Puciga S, Pickering E, et al. (2012) North ing costs of a manage inflict and visit of various late and northwest placebo materials. New approximations of placebo materials of the approximation of the placebo materials.
- Lotipour S, Mandelkern M. Alvarez-Estrada M, Brody AL. (2012) A single administration of low-dose varianchine sanarans (1987). Too surface typicholine reservoirs in the bornary many Neuropout applications of the 48.
- Steinberg MB, Greenhams S, Schmedzer AC, et al. (2009).
 Tuple of information pharmac therapy for incidents the smokers. A randomized trial. Ann Intern Med 150: 447–56.

Abuso de substancias: Optoides

- Bell J, Strang J (2020) Medication treatment of opioid use disorder. Biol Psychiatry 87: 82: 8.
- Chuluape MA, Jasinski DR, Finerhood MI, Sutzer MI. (2001) One-, three- and six-month outcomes after brief inpatient aproid detaxification. Am J Drug Alcohol Abuse 27: 19–44.
- Davids E, Gastpar M (2004) Buprenorphine in the treatment of opioid dependence Eur Neuropsychopharmocol 14: 209-16
- Elkader A, Sproule B (2003) Buprenorphine: charcal pharmac kene is in the treament of opine dependence. Clin Pharmacokinet 44: 661-80

- tan B. Compton Wed Blanco C., et al. (2017)

 (phon optoid use, onsuse and use descrees

 in US adalts: 2015 rational survey on drug use and

 acalta. Ann Intern Mod 167, 293-30
- adoxine rapidly occupies brain multiplied rec-A homa in the complex pharman not a 1067-73
- Kowalczyk Wl, Phillips KA, Johes ML, et al. (2015) Clouidane maintenance protongs opioid abstinence and decouples stress from crawing on dody sie a modownzed controlled tool with ecological momentary assessment. Am J Psychiatry 122, 740.
- by proceedings of the process of
- Lee JD. Nunes EV, Novo P et al. (2018) Comparative effectiveness of extended release nultrexone versus bupremorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X.BOT): a multicentre, open fabel, randomized controlled trial. Lauret 391, 309-18.
- Marquet P (2002) Pharmacology of high has capted upb to toop to produce the agreed Openic Addiction, Kintz P and Marquet P (cds.), Totawa, NJ Flumano Press, 1-11
- National Institute on Drug Abuse Drugs, brains, and behavior, www.drugabuse.gov/sites/default/files/ soa_2014.pdf. Accessed January 2018.
- Patel B, Koston TR (2019) Keeping up with climen, advances: optoid use disorder. CNS Spectrums 24: 17-23
- Snampold T, Tuoromen L, Thedari JJ et al. (2018) Optoid release after high the interval to high healthy human subjects. Neuropsychopharmacology 43

 10:54.
- Smyth BP Barry J, Keenan E, Ducray K (2010) Lapse and relapse following impatient treatment of opinte dependence Ir Med J 103: 176–9
- Spagnolo PA, Kimer A, Schwandt ML, et al. (2019)

 Ser mai dopramme retease in response to morphine a

 "C-racloprade positron emusion tomography study in
 healt and biol Lindham Stephine 64.
- Stahl 5M (2018) Antagonist treatment is just as effective as replacement therapy for uponid addition but neither is used often enough. CNS Spectrums 23: 113-16.
- Substance Abuse and Mental Health Services
 Administration. Key substance are and mental
 bealth indicators in the United States: results from
 the 2016 National Survey on Drug Use and Health
 www.samhsa.gov/data/sites/ default/files/NSDUH
 FFR1 2016/NSDUH FFR 2016. htm#oploid/
 Accessed January 2018.

- Sullivan MA Bisage A Bayticova M. et al. (2012)

 A randomized tradicompound extended release operable suspension and malinearine on the with behavioral therapy, for the treatment of the disorder. And Psychiatry (76, 129–17)
- Tajumi I, Solh KA, Ladi ZE et al. (2017) Effectiveness of injectable extended-release nativexone vs. da, topperough ne-malexone for opioid dependence: a randomized choical domine forthy at al. IAMA Psychiatry 74: 1197–205.
- 13.honen J. Krupitsky E., Vezbi skaya E., et al. (2017). Nattresone implant for the treatment of polyder galependence: a sandomized controlled trial. Am J. Psychiatry 169: 53 – 6.
- Volkow ND 2014) A nerroa's addiction to opioids
 Heroic and prescription deug abuse. Presented as the
 Senate Caucus on International Narcoucs Control

 in the garden of a prescriptions
 dying abuse.
- Voikow ND, Frieden TB, Hyde PS, Cha SS (2014) Medication assisted therapiez: tackling the optoid overdose epidemic. N Engl J Med 37th 2063—6.
- World Health Organization (2009) Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmicological Deutonal on 4p and hipe denic Guicea Walld Lealth Organization.

Abuso de substancias: Estimulantes

- Baoman MH, Ayestas MA Jr. Portrain JS, et al. (2012) The designer methoathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamane transporters in brain tissue. Neuropsychopharmaculogy 37, 192–203.
- Bradberry CW (2002) Dose-dependent effect of ethanol on extracellular dopamine in mesolimbic striatum of awake rheius monkeys, comparison with coct he across individuals. Psychopharmacology 165: 67-76.
- Collars GT, Narasimhan D, Curringham AR, et al. 2012 a mg and a green or and comme esterage (CucE) on the reinfurcing and discrementative stimulus effects of coca are to rais. Neuropsychopharmacology 37: 1092–103.
- Dalewar E, Nunes EV, Hart CL, et al. (2019) A single Ketamine infusion combined with mindfulness based behavioral modification to treat cocume dependence a randomized clinical trial. Am J Psychiatry 176, 923–30
- Ersche KD, Bullmare ET Graig KJ, et al. (2010) Influence of compulsivity of drug abuse on dopaminergic modulation of attentional bias to stormant dependence. Arch Gen Psychiatry 67: 632-44.
- Ersche KD, Jones PS, Williams CB, et al. (2012)
 Abnorma, brain structure implicated in stimulant drug addiction. Science 335: 601–4.

- Ferris MJ. Calipan ES. Mateo Y et al. (2012) Cocame selfadministration produces phirmacodynamic foterance differential effects on the polency of dopamitic transporter blockers, releasers, and methylpher gate. Neuropsychopharmicalogy 37: 1708-16.
- Hart CL, Morvan CB, Silver R, Smith EF (2012) Is cognitive functioning impaired in metral significant agent? A critical review, Neuropsychophurmacology 37:586–608.
- Heinz A. Reimold M, Wrase J, et al. (2005) Stimmania actions in rodents implications for attention-deficitvity disorder treatment and potential substance abuse. Biot Psychiatry 57: 1391-6.
- Leyton M, Boileau L, Benkelfat C, et al. (2002)

 A photomore, drug wanting, and novelty seeking

 a 2T T and oppose and a seeking and received and re
- Lindsey KP Wilcox KM. Volaw , B, et al. (2004) Effect of department transporter unlighters on cocaine of the second of the secon
- Lit le KY, Kroleviski DM, Zhang L, Cassin BJ, 2003) Lous of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. Am J Psychiatry 60: 47–55.
- Mart need. Narcouran K. Isonan i W. et al. 2007.

 All photomore in a construction of the life blur on a count of dependence of the active in the choice to self-administer country. Am J Psychiatry 164: 622–9.
- Narendran R, Lopresti BJ, Martinez D, et al. (2012) in vivo evidence for low structal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers. Am J Psychiatry 169: 55-63.
- Overtoom CCE, Bekker EM, van der Moien MW, et a. 1920 Mei by thi moute resteres. Roms for stop signal sensory impact and successful stopping that a lowest architect detect hyperact with a sorder Biol Psychiatry 65: 614-19.
- Peng, KO, XI ZX, LI X, et al. (2010) Is alow-paset long at any not man extraosport brockman. I on a te as methadone is to heroin? Implication for anti-addiction increases. See repsycropharms, mag. 1. . . doi: 6
- Santos MD, Salery M. Forget B, et al. (2017) Rapid synaptogenesis in the modeus accombens it induced by a single cocaine administration and stabilized by pringers, activated protein kinese interacting kinese. I activity. Biol Psychiatry 82, 806–18.

- Seiner , (2006) Buprenurphine reflections of an addictions psychiatrist. J Chn Psychiatry 67, 3466-7.
- Sperice: TJ. Stederman J, Ciccone PE, et al. (2006).
 St.mulant medications how to stimmize their reinforcing effects? Am J Psychiatry 163: 559–61.
- Wee S, Hicks MJ, De BP, et al. (2012) Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychosummant and reinforcing effects. Neuropsychophicimacology 37: 1083-91

Abuso de sustancias Alucinogenos, Entactógenos, Disociativos

- Brawtey P. Dufield JC (1972) The pharmacology of hollucinogens. Pharmacol Rev 34: 31-66
- herapeutic potential of psychologic drugs past, no 2 105-13.
- Carbort Harris &., Botstridge M, Day CMG, et al. 20.8, Psalocybin with psychological support for treatment resistant depression: six month follow up, Psychopharmacology 235: 399-408.
- Carbart Flacts RL, Boisterdge M, Rucker I, et al. (2016)
 Psilocybus with psychological support for treatment
 resistant depression: an open abel feasibility study.
 Lancet Psychiatry 3: 619–27
- Carbart Hairis R., Leech R. V. dhoma T.M. et al. 2012. Implications for psychodelic assisted psychotherapy. a fine talling in agricult resonance modes in a day on pshocybin. Br J Psychiatry 200: 238–44.
- Diforio CR, Watkins TJ, Dietrich MS (2012)
 Evidence for chronically altered secotonic function in the cerebral cortex of female
 3,4-methylenedioxymethasiphetamine polydrug users.

 Arch Gen Psychiatry 69: 399-409.
- Erritzoe D, Frokjaer VG. Holst KK, et al. (2011) Invivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin la receptor binding in
- 3,4-methylenedloxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy") and hallucinogen users. Arch Gen Psychiatry 68: 562-76.
- Fantegrossi WE, Marnane KS, Reunig CJ (2008) The behaviora in a molegy of names regens Biochem Pharmacol 25: 17–33
- Feduceia AA, Mithuefer MC (2018) MEMAassisted psychotherapy for Post Face memory reconsolidation and tear extraction one order voig mechanisms. Prog Neuropsychopharmacol But Psychiatry 84: 221–8.

- neckti M4 (2017) Modern G. and twestch on USD Neuropsychopharmacology v2 2014- 22
- Madsen Mk. Fisher PM, Bu mester D. et al. (2019). Psychodelic effects of poliocybin correlate with nemonity 2A receptor occupancy and phoma poliocit levels. Neuropsychophatemicology 44: 1328–34.
- M thoefer MC. Wilg fer MT. Mithoefer AT et al. (2014) The safety and efficacy of [+/-] 3.4-methylenediosymethamphetarisme-assisted psychotherapy in subjects with chronic treatment resount post-rainanciatiess disorder the hydrandomized controlled pilot study. J Psychopharmacul 15, 419, 52.
- Passte F Hulpern JF), Suchtenoth OO, et a). (2008) The pharmacology of lysergic said diethylamide a review. CNS Neurosci. Ther 14: 295–414.
- Pitts EG. Minervo AR. Chandler EB, et al. (20-7) 3,4 Methylenedioxymediamphetam ne increases affinative behaviors in squirrel manes accommin 2A receptor dependent manes Neuropsychopharmacology (2: 1962–7)
- Quedoow BB, Komeer M. Geyer MA, et al. (2012)
 Psolocybin induced deficits in autonomic and
 controlled in horion are alternated by letanseria in
 builthy human volunteers. Neuropsychopharmicology
 Visitation
- Schmid Y, Engler F. Gusser P. et al. (2015) Acute effects of surges acid diethylamine in healthy subjects. Bull Psychiatry 78: 544–53.
- Titeler M, Lyon RA, Gleenun RA (1988)
 Radioligand binding evidence implicates the bia of H teceptor of a dic bias nor no. I and phenylhopropylamine hallacinogens.
 Psychopharmacology 94: 2,3–16.
- Orban NBL, Cargia RR, Taibot PS, et al., 2012, Sustained recreational use of Ecstary is associated with altered pre and postsynaptic markets of Serotory a stransmission in neocortical areas: a PET study with [11C]DASB and [11C] MDL 100907 heuropsychopharmicalogy 37: 1465-73.

Atracones/Ludopatía

- Butodis (M, Kober H, Worhunsky PD, et al. (2012) this habed in ast amount of he is a recensity of insorretary rewards and kines in pathological gambling. Biol Psychiatry 71, 749-57
- Gesthardt AN. Yokam S, Ozt PT. et a. 2011) Neural correlates of fond addiction. Arch Gen Psychiatry 68: 808-16
- Gran. F. Kim S.A. Hartman BK. 2008. A discone bland plannia communicación del compute a nugerna sortres y en necessar en su partidopicas gambing urges. J Clin Psychiatry 69: 783-9.

- Lawrence AJ, Latty J, Buggian StA, Sa, J. (2009). impulsivity and response in waicoloid. ependence and py internigatible...
- Lotto OSS, Kennedy J. (2006). The generics of graphing and behavioral addictions. GNS Spectra on [1, 93].
- Mc Proy Sc., Prodoor, J. Capece JA, et al., 2007)
 Toporatiste for the realment of burge enting disorder associated with obesity, a placebo-controlled study. Prol Psychiatry 61, 1039, 48
 - of the stations in pathological gamblers revealed by delay and probability descounting. Arch Gen Psychology 69 177-86.
- of one of the case. More as well, NY 2002 tuckens accumbens dopomine and the regular of of effort in food seeking behavior amplications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug phase I Pharmacol Exp Ther 305, 1–8
- nondroam AE. (2012) Distorted expectancy coding in problem gambling, is the addictive in the anticipation? Biol Psychiatry 71, 741-8
- Zack M. Poolos CX. (2007) A D-antagonist enhances the rewarding and priming effects of a graphling episode in pathological graphlers. Neuropsychopharmacology 32: 1678-86

Impulsividad/Compulsividad

- Bertin HA, Rolls ET, Iversen SD (2005) Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. Am J Psychiatry 162 2360-73
- Chamberlan SR. del Campo N. Dowson J. et al. (2007)

 Al. Act of approximation points of a number actults with altention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 62: 977-84.
- Chamberlain SR, Muller U. Břaclovell AD, et al. (2006) Neurochemical modulation of response institution and probabilistic featining an humans. Science 31) 86. - 3.
- Chamberiam SR. Robbins TW. Winder Rhodes S. et al. (2011) Translational approaches to feoriostriatal dynamics and composition flagurations as sorder using a computerized neuropsychological battery. R. of Psychotry 69: 1192-203.
- Dadey JW, Everitt BJ, Robbins TW (2014) Impulsivity, 69 680-94
- Dailey JW, Mor AC, Economidou D, Robbins TW (2008) Neorobehavioral mechanisms of impursivity: frontoseriatal systems and functional neurochemistry Phormacol Brochem Behav 90: 250-60.

Fineherg NA. Chamberlan SR. Goodman AR (2021-

graetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. CNS Spectrums 19-69-89

Lodge DJ. Grace AA (2006) The hippocampus modulates department neutral responsivity by regulating the intensity of phasic neutron activation. Neuropsychopharmicology 31, 1356–61

Robbins TW. Gillan CM. Smith DG, de Wit S. Ersche KD.

Ger se occopyrity endophera cars of resources and

including the occupyrity of anterestical rose and

including the occupyrity of the occupyrity occ

A. Day II, Wightman RM, Carello RM (2012)

Tests to the second of the Psychiatry 71 199–205.

Weathern JD. Stri sgares AR. Deveney Ltd., et a., (2012). A development attidy of the neural circuitry income, against on whibition to bipolar disorder. Am J Psychiatry (6: 633–41 aepithon. 423

Indice terminologico

agonissas adreneigicos alfa 2, 48 4

SHT Mase servicemen agunistas colinérators, 242 antagonismo de la bistantina 1, 425-6, agonistas completos, 37-41, 56, 192 abstinencia, 571-4 agonistas javersiis, 42, 44-5, 61-62, 240 Antisgomismo del NMDA 328, 330, 355 abuso de nicohol, 378 antagonistas de serotonina/inhibidores agonistas panciales, 41, 43 4, 57 61. abuso de drugas, 447 539 89-95, 204-41 de la recuptación (AIRS), 311-16. estamulantes, 544.7 agnifistas, 57-58 antagonistas duales de los receptores de ocupación del TAD y, 476, 479 inverso, 42, 44-5, 61-62-24f orexina (DORAs), 423-4, 430 reversión del habito, 571-4. no agonista, 37 antogonistas silenciosos, 42, 42, 45, 192 abuse unfantil, 370 parcial. Vénse agonistas parciales anlagonustas, 41-3, 57, 58, 60, 62 всатруовань, 556total, 37 41, 56, 192 uda 1. 2.6. 225 236, 327 8 pentista, 66, 169 agresión, 145-7-521, 577-8 ilfa 2, 109 accidente cerebrovascuiar, 492, 524 AIMS escala de movimientos #lencioso, 41, 42, 45, 192 acción estabilizadora del humor 283 involuntarios anormales), 174 antionlinergicos, 166, 168, 215, 294 acciones anaioliticas, 196, 366 AINEs (antunflamstories no minum compares of se acciones antidepresivas, 195-234, 267 esternideos), 382 cheacta dutiosa en el trastorno bipolar, alcohol, 377, 553-6 3,23 acciones antipsicóticas, 161-2, 242 absonencia, 573 eficacia probada en el rastorno Upma m 1 acciones hiproticas, 31. condicciones, 553 tratamiento del aisomnio, 421-30 tratamiento del alcoholismo, 556. estat admes del humino 346 acetil coenzima A. 505 tal amiento del insolution, 426 alfa-2 autorreceptores, 254, 256, 258 acetilcolina (ACh), 5, 505-10 alfa sinucleina 493, 494 anudepertivos traciclicos (ATC). doparema v. 195 личены -60 135 7 ager joor nesterasa Af hit 505 arogia 42 anidistaminicos, 161, 215, 295, 425-6 ácido glutámico descarboxilasa, 255 aroptegnanolona, 179 322 an psiconeros. Wase firmaços dirigidos. Acido valproico (valproato), 347-50atternationers more as 8 a receptures de serotonissa, acoplamiento escitación, secreción, 6, alucintaciones auditivas, 1,3 farmaces dirigidos a los receptores 6 9, 73, 75 alucinaciones visuales, 113, 524 de dopamina D, activación de genes, 18, 19, 26, 25 diucinsciones, 77 113, 141, 435, 568 aparks, 78, 536-7 apnes obstructiva del sueño, 430, 431 activisción del receptor NMDA, 375 oginera ia. 2 ac widad constitutiva, 37, 57 psicosis an la enfermedad de 434, 443 adenosiria, 440 Parkinson, 52 aripipranol, 192, 229, 239, 326 advision a internet. visual, 113, 524 armodafinalo, 442-4 ddice to th. 476, 459 alucínógenos, .35, 138, 567 9 ARN de interferencia pequeño (ARNsi), adjeujones a sustancias, 544-75 amantadina, 169 conductua. 5 assignata miedo y, 364-5, 372, 374 ARN de interferencia, 26 teoria dot aminésgica de 542 5 ampoldosus asintomatica, 499-501 ARN de transferencia (ARNI), 27 adiceiones a lustancias, 514-25 aminas traza, 241-38 ARN mensajero (ARNm), 26 adjectiones conductivales 575 amusulpride, 205 ARN nuclear pequeño (ARNn), 27 alex cinegative 228 - 80 anaugesla, 380 ARN ribmomics (ARNr), 27 atecro positivo 2 8, 280, 306. analogia de reostato 43 ARN, 26-7 afecto escudobulbar (APB), 535 anestesia disociativa, 570 asenapina, 220, 232 agentes melatonérgicos, 439, 440 anestesia (oc. a), 380 asocialidad, 142 agentes promotores de la vigilla, 440-8 anestesia, disonativa 520 asta dorsal, sinopsis espinos descendente agitación, 145, 521-3 anietamina, 1-7 56, 441-2, 472-6, 569 en. 390-5 demenda, 145, 157, 197 formulaciones, 475 ataques de pánico, 361, 377, 569 objective aet glima ratio, 533 rydine tox 472 atomoxe sca. 480-1 redes her rot ales de 528-30. TDAH 484 aumiento de neso, 198, 224 tratamiento, 5, 3, 4 aghedogia, 142, 162 autorreceptores de monocatura, 8 traca-mento, monnamara mujemodal. ansieded, 78, 145, 359 automet epiares 130-2 Trastorno obsestvo-compulstvo y, 576 afta 2 54 256, 258 agomela-ia. 406-8. топоатіда. В antagonismo alfa-1, 216, 225, 236, 327-8

antagonismo alfa 2, 309

avolution ,42

base quaiómica de la neurotramio (gión). BDNF (factor neurotróbas derivado det cerebio), 266, 268, 324 beligerancia hortil, 21 benzodiaceptnas, 321, 366, 377 precaución con, 378 tratamiento del insommo, 421-2 beta-amiloide, 488, 496-5, 502 detection, 499, 50 c bifenrunos, 192 blongoverion, 234, 241 bioqueadores beta, 375, 376 no ucadares de la deparmana, 468 efectos adventos, 524 espectro del trustorno bipolar. 338-45bioqueadores de los curates de calcin (tipo L), 352 bioquesdores de serotonina espectro del trastorno bipolar, 338-45 bioqueo del condicionamiento del iniedo, 375-2 bombas de recaptación, 174, Vénse también imasportadores brexanolona, 320 brexpipmaol, 192, 197, 230, 239, 327-8, 378, 530-2 buprenorfina, 560, 561-562 bupropion, 3 06-9, 353-4, 480, 533 adicción a la nicotina, 95 combinación de sertralina, 294 buspirona, 333, 370 but ellentimesterasa (BuChE), 505, 510 cafeina, 440-1 canales de calcio sensibles a voltaje (VSCC), 70-3, 366, 395 canates de sodio sensibles a voltaje (VSSCa), 67-70, 347, 350, 351, 381 canoles tónicos activados por ligando, 51 66, 76 diferentes estados de, 61 4 espectro de agonastas, 56-62 extructura y función, 53 modulación alostérica, 64-6 portero, 52 subtipos pentaméricos, 53 subtipos tetraméricos, 54-5 canales iónicos pentaméricos activados por ligandor, 53 Catales idnicos sensibles a voltoje, 66-73, 76 estructura y fazoción, 66 cannies sórdicos tetraméricos activados por ligandos, 54-5 campies sómicos, 76 ligando. Véase casales lánicos unidos # 12anuns neurotransmisión y. 73-6

barbitumos, 556

sensibles a voltare. Wase canales content tensibles a volune cumuabianoi (CHO), 563, 565-567 cannabis, 150, +63-7 the other in got in Grands and the original or and a second or an arms of the original or ar and the property of the property of the chi wastin of Yang at ha ? cati amaz te uztu Ni n cardiometa reteams, 98, 91 d 5 cartentant 60 cariprazine, 192, 231, 240, 328, 343-5 carretera metabolica, 198, 199-20 cascadas de fosfoproteínas. 🕟 8 cascadas de l'agsocioción de se jaj 9 % cuatro tipos amportantes de. 11-12 corso temporal. H segundo mensajero, a la fosfoj rotavo: assume a digress has a resegundo mensajero, a la fosfoproteina mensalera s 5 regando mensajero, formación de, 11 14 cutaplexta, 434, 435, 446 catecol O-metiltransferasa, 253 celear disas franctica, 177, 200. ciclo de sueño/vigina, 412-13 alteración de, 414, 416 ciclo ultradiano dei sueño, 413- 6. cinusa del tercer mensalero, 14, 16 cinasa, tercer mensalero, 14, 16 circuito de hábitos, 544, 561, 571-572 e reading e tribeo est jak (wapjo corticules (CETC), 87, 362, 365-9 citalogram, 295-6 utocrome P450 (CVP450), 49-50, 323 climings are ma, 335 clonedata, 390, 482-3, 56. clorpromaz-na, 16 - 8 - 201 - 202 clozapina, 217, 222 5 Colon for 44 545 cudema, 559 cognición. Fab Four de, 317 coling, 505 compor amiento enminogeno. 46, 147 Literate Winast >48 9 571 478 trasformos impulsivo compulsivos. 439 41 4 UCD, 295, 460, 576-7 condicionamiento de la recompessa, 545. cunda ionamiento del muedo, 376-4 Magueo U.S. 7 conds. renormento estimulo-respuesta, 57 consoudation 325 control metallishen. 96, 199 cortex angulado amerior dorsal saAt Ca. 450, 451 cortex prefrontal dorsolateral (CPFDL). W 405 449 córtex pre contas ventromedial (CPFDM), 372, 374

contex prefrontal aumento de duparimp en, 299-302 dorsolaterii 387 400 669 anterneuronas GABA, 105-10 neurotransmisión de la dopamina, 8 untomasción meliciente de, 454-63. trastorno de ra, 449-53, 463 COL SITE OF A or and assessment of or entering the thereon. 190 cremalleras de laucina, 19, 20, 21, столи пла, 23 Cuerpos de Lewy, 157 dandorexante, 424 dem netación lobar frontotemporal, 494 Jr. 16k 569 delanos, 77 141 524 enformedad de Alzheimer 157 demencia, 521 palcosis de la enfermedad de Parkerson, 157 demencia de la enfermedacide Parkinson, 492-5 demencia caixta, 495 demencia vascular, 491, 2, 534 demencia, 486, 537 Viase también cafermodad de Alzheimer agranción en, 145, 157, 197 aparia ep 36-7 action promipates de 408 96 dehracion 48 depresion en, 534-5 percosis en, 110, 134, 157, 521 3 pojeosis en, (miamiento, 523-7 síntomos conductuales de, 521, 537 tratamientos sintomáticos, 503-5 Demencias con citerpos de activo 492-5 demencias frontotemporales, 494-6 dendroas 2 depressing hipolar 24s attended on a mituge de 250 diagnostico er ince o tarato, 50 esquizotrenia y Za9 identifi at 150 lasas de somitio, 251 tratamienti de primera nes. 14? Iratamienio la mactelogico, 236, 140 series repola has si depresson cap caracteristicas medas. 248 343 depresión unipolar, 34, 244 depresión, 145. Vénar también depresión bipolar, depresión unipolar bloquesdores de serotonina o dopamina en, 342 cumo temporal de los efectos de los filtmacus, 266 demencia y, 534-5 efectos clínicos del tratamiento, 204 5 efectos secundarios de los

medicamentos, 200

Episodic depresivo mayor Vinse episodio depresivo niayor hipótesis de los receptores de las monoaminas 264-6, 267, 290 hipótesis mondantinergica, 264-5, 290ensprintery, 418. neuropiasticidad y neuroprogresión hipótesis de, 266-76 caracteristicas míxtos de 251 sintomos afectivos, 278, 280 trastomo del ritmo circadiano es-221 5 Icastorno depresivo mayor. Véase tristorno depresivo mayor. tratamiento con estabilizadores del humor 28A tratamiento de algoritmos basados en los sintomas, 280 tratamiento furmacológico, 229, 239 desensibil-zación, 63, 64 desorganización conceptual, 78 desomentación, 78 desvenialisation, 299-302 dehenoro cognitivo ieve (DCL), 487-490. 493, 500-1 deuteración, 175, 177-354 dextrometadona, 355-8 dextrometeriano (DXM), 306, 353-4, 533, 536 disbetes tipo 2, 415 diabetes, 98, 199, 445 difenhidramens, 426 difficult ades at thempeta 316 Grandinas, 990 ad one or cognitive a 3h 3, 455, 456, 458 depression, 2 3 autor consists and entermedad de Ajzhermer 509 8 entermedad de Parkinson, 493 fibromalgia, 390, 400 trantoratos del sueño y. 414, 417 trastornos del sueño, 402 tratamiento con vortiogerina, 315-17 disfunción ejerativa, 144, 449-50 distipademia, 198 disociativos, 569-71 disquesesia tardia (DT), 166 fisiopatología, 170-4 travangento, 14.8 distorna inducida por drogas, 166, 169 distanta, inducida por fármacea. 66, 169 distorsiones perceptivas. 8 distribution 556 रीजाज ज्ञातातात । य १५० dotor cent al. 4 9 dator cromico, 479 4(8) disminución de la materia gris, 387-90 tratamitento, 390-400 tratamiento con duloxetina, 302-3. tratamiento con milascipran, 303

ratamiento de circuitos. servebilization, 195-9. dolor de espaida cróqueo, 388 deter neuropatico, 380, 182 90. Vease 4200 a 1000 2000 mesa tana as an ak e mecal ormal in the p. 8. dollar her fill his a form the last 10 dotor y it is still doing 1 9 54 heave amendy defining on Je je roje i projeciji pr the terminal trastornos del humor y lo armedad y, donepezdo, 510 POPA descarboxilasa, 253 donamuna (3-hidroxikum, 253 dopuntation, 5 acetikolina y, 166 aumento en el córtex prefrontal, 299 conversión en nucodrenalina, 253 liberación, regulación 5HT₁₁, 184-8 propose mes. 279 santests, 79, 80 suntonización ineficiente del CPF por, 454 63 volumen de neurotransmissin, 8 dosepina, 425, 427 drogas de violación, 447-559 orogas psicolrópticas canales idoicos como objetivos de, 51 76 enzimas como objetivos de, 45-50. вотельнаецта, 79 objetivos maleculares, 29 receptores ligados a la proteina Gcomo objetivos, 36-45, 50 transportadores como objetivos, 29-35, 50 DSSI (prueba de austitución de simbolos digitales), 317 dulogetina, 299, 302-3, 535 elector secondarios motores, 165-8. agnitistas parciales 192 Fac Importantiments polisticity

electos secondartos motores, 165-8
agonistas parciales 192
fac hipomanimo di polisiario
suprarrenal (182 100, 270
cluminación competitiva, 151 f. s.f.
emboramiento afectivo, 142
ring altre atternativo 26
empatia 569
emetacinas 390
endocannabinotdes, 6, 563, 564
enfermedad carajovascular, 156, 415,
432, 492, 524
enfermedad de Algheimer (EA), 487 90,
Véase también
actuación sobre el amiliode, 496 9
agitación en, 521 4, 528-33

comorbibidad de la degrenosa vascistar comorbingad de la enfer nedad de Parkinson, 494 patnlogis, 488 JUL estatrio 2, 500-2 debrios en. 157 PARKET ALL area or green agent area. detección temprana, importancia de, 497 impulsivedad, 539 etapa presintomática, 499-50 psicosis est 521 6 cratamiento de la memoria y tacognición, 509-18 enfermedad de Aarheimer, 509 [8] enfermedad de Hust agton, 28, 175 Enfermedad de Parkanion (EP), at Camorbihoad, re la entermedate de A SHE HAD AND discussion ognings a 494 entern edau tercanaria, teoria chisica de 1-12 the model the day grave all the entactópenas, 567 елитая, 45 50 actividad, 45 epigenélica, 23-6 episodio depresivo mayor. 248, 277 síntomas y circuitos, 277 ephrodios de humos, 246 epinodias mantacos, 245, 277-278 Escala de comnolencia de Epworth, 430 escitalopram, 296 escleroels arteral amountrohea, 353 esketamina, 331-353, 577 edicarbazepma, 352 espectro de agonistas, 37, 43, 45, 56-62 184, 192 espectro de excitación, 402. espectro del humor, 244-9. erquitofrenta, 141, 196, Véuse también [PNN005]5 esperanza de vida, 156 genética y. .48-50 hipofunción del receptor NMDA, 111, hipotesis dupartimergica de la psicusus na o afeza y chanza ne 149. neurodegeneración (54-8) neurodesacrollo y, 151-3 nintamas afectivos, 95, 145 aintomas agresivos, 145-7 sintomas cognitivos, 95, 144, 157 sintomas negativos, 95, 142-4, 156 ilntonias positivos de la psicosis en, 92 3 sintomas positivos, 141, 156 trastorno bipolar y, 249 tratamiento farmacológico futuro, 741 2

ratamiento farmacologico - volve Carmpute diregidat a los receptores K - delt das de II dis los receptores de doparmina D Estabilizadores del humor. 288, 3-15-6. and a support 9 a 200 a 190 at estudo abierto, 63 estado cerrado, 63 estado de aquetivación, 61-63 estado de reposo. 57-61, 63esternides neumactivos, 120-5 esteroides, neuroactivos, 320-5 min is a superestimulación magnética transcraneol repetitive (EMTr., 577 estimulantes 467 79 544-7 attpicos, 546 dirigides # TDA, 473-8 aberación tenta frente a liberación rapida, 478-9 ratamiento de la adicción, 547 estimulos condicionados, 539, 544 estrategias de potenciación para, 325-35 bioqueadures de la recaptación de monuamines, 285-8 fármacos para, 289-325 monoterapias de segunda linea, 303-8 p bipolures, 249-51 resistencia ai tratamiento en. 323-38. estrés, TDAH 467 469, 480 ctupa presigiomática de la enfermedad de Alzheimer enfermedad, 499 501 euforia, 560 excitación, 457-459 excitación, 78 expansividad grandiesa, 78 experiencia pricotoralmética, 569 expressón de genes acir ación de a neutra ansmisión. S cascadas de activación de tostoprote na: 15 18 engenetics, 21 6 mecanismo notecular 18-23 Extasis 358, 569 extinción del miedo, 373, 374-5, 574 extración farmacológica, 573 del miedo, 323, 374-5, 574 farmacológico, 573 F17454, 241 factures neurotróficos, pérdida de, 266, Familia de genes SLC1, 3., 35

F17464, 241
factores neurolróficos, pérdida de, 26
268
Família de genes SLC1, 31, 35
Família de genes SLC17, 31, 35
Família de genes SLC18, 31, 35
Família de genes SLC32, 31, 35
família de genes SLC32, 31, 35
família de genes SLC3, 30, 31 5
família de genes SLC9, 30, 31 5
família de ge

farmatos dirigidos a los receptores de department D₂, 204-41 fărmacos dirigidos a los receptores de dopamina D₂, 159, 242 acciones ausoolíticas, 196 acciones antidepresivas, 195-234 acciones cardiometabolo as. agrisción en la demencia, 197 agonistas parciales, 189 92, 204-41 mesocortical, 163 mesolijnbico/mesostrjatu, 161-3 rugroestriado, 165-81 primera generación, 179-82, 205-3 propiedades individuales, 204-41. serotonina 2A y. t82 8 tuberatufundsbulgs 164 fármacos dirigidos a los receptores de departma D., 210, 240, 241 fármacos dirigidos a los receptores de semionina, 159, 243 de angle's internal dis 196 ac impressantagepresiva 95 , 14 descriptions a nonephologopies, 98 201 propiesades individuales 204-41 receptor 1 2 receptures (A. 197 - 207) neceptores 18 y 1D. 2 4 receptures ZA, 182-8 receptores 2C, 21 receptores 6 y 7, 213 agitación en la demencia, 197 Farmacos All Aergicos 276 Partition is & aux 6 FOG PET 490 492 502 fencechoina Ft P On 569 78 telmin por je grosjedad, 563 fentamin, 559 fibras nerviosas nuciceptivas, activación, 360 filters og, 190 400 hbmmiatgia, 303-387-9 distunción cognitiva 388, 4iXi incatifación de en intolmis auxilianes (49 400) tratamiento, 446 Herbbacks Sn8 ff acuseina 102 203 flamazenti, 263 floogelina 793 4 committación de otanzapitia, 295-326. fluvoxam ga 295 formslación sublingual, 232 forbilecimiento, sinapsis, 151, 154 fosfatusa del tercer mensagero, 15, 16 fosfatasa, terrer mensajero, 15, 16 fosfoproteina mensajera. 13-15 famer, 476, Véase también nicotana dejar

de furmar, 306, 573

GABA (ácido y-nininobiit(rico), 5, 257 64, 349 Ambesta 25% empinación de la acción, 25% GABA (гадеатырыя (GABA T), 258. gabapentina, 352, 166, 395, 426 gavantumana, 514 gamma-hidrogibutizato (GHB), 400. 146 8, 559 ganglius de la rafz dorsal, 480, 581 gen APOE4, 497 genes del reloj, 271 genes tardina, 20, 22 genes tempranos amediatos, 19. 20 Or Respectively. W11 1/gerior to be employ. K s objects gastin a d द्वीय क्षांत कार्य दह ११ म gšu amato n 96 ac dactor en la etiler nettato del A tierate is hi aguación en la enfermedad de 4-whermer 533 atritexis de GARA de, 255 stritexis, 96-7 vias dave en el cerebro, 102 gris periocueductal, 390 GSK 3 (glucogeno sintara quinara), 48 guantecipa, 462 3

habitos, 538, 539, 576 hatoperidol, 18: 202, 204 heroino, 559, 561-573 heteroreceptures, 125 hidrocodona (Vicodin), 559 hiperactividad noradrenérgica, 370-2 haperaction dad, 418 hiperactividad, 452, 454, 463 h peralgena 380 have dopagement as news indica 90. hipercoj aminezgia mesostrana. 93 бире пораванетра 🤼 🕰 🗸 hipe protectioning 65 (8' 192 Біреткотова іспорати в 432, 433 hipercomnia, 402, 430-40 causas de, 431-5 tratamiento de. 440 8 hipervigilancia, 402 hiproticos sedantes, \$56 hipnóticos serotoninérgicos, 424.5 hipoólicos, sedantes, 556 hipocampo, 372, 374 hipocretinas, 406-11 hipodopaminergia mesocortical, 95 hrpodopaminergla, 95 Hipofunción del glutamato NMDA hipótesis de la pisicosta, 105-14 hipomanla, 248

hipotesis de hiperfunción de serntenina Montral diagnóstico y estadistico de los insum 10, 31+ 402-418-20 de parcosa, 131-41. diagnostico y consorbilidades, 418-20 rastor tox Mensages (DSM-5) hipótesis de la cascada amilorde, 496-9. episodio depresivo niavor, 24. tratamiento, 42, 35 hipótesis de la serotoriosa en la piscosis, tratamientos conductuaies, 430 episodio manuaco, 245 interacción Listin na dietetica, 138 augmnjo, 426 caracteris icas mintas, 248 hipótesis de los receptores de interneuronas GABA monocesina en la depresión, 264-6, córtex prefrontas, 205-10 TDAHL 463 receptores 5HT en, 121, 125, 130 materia eris, dolor crómico, 387-90hipòtesia del glutamato ce la paicasta, Interneuronat, 380 maxindol, 484 95-114 spromazuda, 136 МПМА, 356, 376, 378, 569-71 hipotesis dopamina gica de la psicosis, IRSN (unhibidores de la recaptación de processiona austréa, 574 79 95, 110 14, 74 seminuma nocadrennina), 398-303 UPPV Sec. apôtes)s monoumipica de la depresson, combinación de excitación, 333metatorissa, 275, 439, 440 combinación de murtazapina, 333 764 7 30 memantina, 520, 521-4, 533 neta, ana 407 5, 409 combinación de terple acción, 333 memoria, traumatica, 355, 366, 375, 574 10000 BLUE 1000 A combinaciones de ligandos q26, 399 metabolismo de la glucosa, 490 Paragram salah di mastornos de unasedad. 366 netadona, 355, 559, 560, 561-562 hospitales forenses, 146, 147, 156 tracamiento del dolor 380 metformina, 201 SRS "inhibidores selectivos de la metitación del ADN 24 leo pural(tico, 167, 183 recaptación de serotunina), 289-96 metitación, 23, 24 Hoperidona, 225, 236 catacterísticas comunes de seismetufensdato, 441-2, 469-72, 484 formacos, 289 92 ilusatures, 568 formulaciones, 470 MAO Wase inhibitiores de la combinación de triple acción, 333 método Sinclair, 373 monoamura oxidasa depresión en la demencia, 534 100 to 10 impulsividad, 452, 454, 463, 538-9, 571. propiedades únicas de seis fármacos, BILLIAR'S TARY march 363-6 impulso circadiano de la vigilia, 409, 412 TOC. 577 Imperactividad noradrenergica, 371 trastornos de anatedad, 368 Impulso homeostárico del sueño, 408, geurobiología de, 364 % usos cítricos de 289 migrantes, 150 materición, 449-450, 451-463 milnacepran, 300, 303 Indice de dolor generalizado (WPI). betamina, 106, 328-32, 353, 376, 569-71 mirtuzapina, 232, 308-13, 333 modabnilo, 333, 442-4 inhalantes, 547 armit igina, 350 modelo ABC de la apatio, 536 inhibición de la acetilicistmesterasa. compressed 4.5 modulación alextérica, 64 6, 261-262 S09 18 lept happing mojeculas proinflamatorias, 270 arhibición de TVMA2, 174-81 kwodopa, 178 March 386, 69 fevon, masapran, 300, 303 nhibición del transportador de тарыстан жараза МАО, 253 norodrenalina (TNE), 294, 298-303. In a basemon 152 monoammas maltamedines 540 2 376 ligandos alfa- 2-deita, 366, 377, 380 marbas any, obs TDAH, 480-4 utivio del dotor 398 morivas on alta de 536 phobición fásica, 259 ombinaciones de IRoN, 399 phibición cómica, 259, 263 Indexonfetaming, 473, 575 nalmeteni 556 5 1 nhibidor de la recaptación de agonistas litto, 48, 332, 345-6 nalmona sud) parciales de serotoruna (AF RS tofexiding 561 nat regional alto 456, 561 563 573 574 14 516 458 NAMs intoguladores allisternos inhibidotes de la munoamana oxidasa. tudripatia. 5 negatives, 64 6 lumatepetona, 727 131 9 (IMAO), 336-7-377 narcolepsia, 407, 430, 433, 435, 443, depresión bipotar, 342 cu, asimona, 226, 4th, 145 444, 446 rateracción de la tiramisa de la dieta, nduseus y vômitos, 309 nefamodona, 311 magnesio, 264 nteracciones entre fármacos, 338 ma-ria neurobiología arbitrons 1 4 bioqueadores de serotonina y la suedo y vigilla, 402 15 unarbidores de la recaptación de dopamena en, 338, 342 trastornos del humor 252-76 noradrenama dopamina "RND., curacterísticas mortas de, 248, 251 neurodesarrollo, 151, 152 303-6, 153 tratamiento anticonvulsivo, 346 esquieufrents, 151-3 published ours and substance 46. Ірнівтьеню сод сыградыгаєрціва, 350 FDAH, 463 S enhibidores enzimaticos a reversibles, 46 tratamiento con estabilizadores del neuroinHampeion 270 enhalmed or experience at look reversibles 4. humor, 288 pengolepticas, 62 inhibidia ex car maticas, 45 tratamiento con litto, 345 neuronas ausentes printarias (180-18) uroversible, detratamiento con valpreato, 349 periorias de provención. 80

tratomiento farmacológico, 195

reversible, 47

neuronal del asia diasai, 382 4

neugogus dopaminėrgičas. 📆 neuronae lithotolamicas, 407 neurreus, 1, 2 est a farm general ? qr qu eidin. ger tiger discussion of histologies deneu aprogresion de la depresion. 200 6 neurotransinación d'Anca. 6 geurotzansmisión de volumen, 6-9 neurotsansmiston quinticz, 1, 28 rastornes del burner, 252-64. quicadas de transducción de sensites, 9-23, 28, 53 desencadenamiento de la expresión 8. mar. 28 qualitradiano dei sueño, 414-16 carales amples a 166 application of the end of the ruge etca to prospo de 9 more it oner issue out og alde to? peurotrangmision sináplica, 4 neurotransmistón, I. Végse tembrén neurotransississis quisten a base apatómica de, 1-5 neprobably be to to engimas como Teme engimas vias de ia partists 19 Lansportangues fetter Tenutro tadores пецагоренца, д. 4 NGF (factor de crecimiento pervioso), 6 nicolina, 63, 466, 547-53 formas alternativas de administración. Iratempento de la adicción, 548-53 niveles de prolectina, 164, 187, 193 niveles de iriglicéridos, 197, 198, 299 nocicepción, 380, 381 ytas del dotor, 596 poradrenauna. Véase noradrenalina poradrenatata, 5, 252-6, 370 prorecciones, 279 tenteur, 252 anton-zación meficiente del córtex. prescoptal por 454-63. cerminación de la acción, 253 потциенарны, 1. NRX 3 137 діўска миргаді заятальто, 715-307 this co tuberostamanio, 406-408 nucleosomas 24 nucleus accumbens, 162 obesidad, 198, 415, 575 ocarbazenina, 352. olanzapina, 218, 225

combinación de fluoxetina, 293, 326. ondansetrón, 556

JPC 4197, 191 арысеон, 55% apioides, 375, 190, 556, 559 absomencia, 523 adic 10p. 559 op adicinón, tratamiento del S60-2 sastema de neurol ransmusores endôgenos, 559 oremna, 409, 435 antagonistas duales de los receptores de orexina, 423-4, 436 operagna, 40% 11 oralismment attibulates (ONF), 488, 502, 56,exibato de sodio, 446 8 oxicodona (OxyContia), 559 daido nitrico sintato, 29%

ástda nítrico, 6 pahperidona, 223, 235 PAM (moduladores alostéricos positivos), 64-6, 421-3part intensemo inducido por drogas, 165. 166-9, 181 curkingonismo, inducido por fármacos, 165, 166-9, 18 pareset ta, 94 295 perdica le clusa reconstes 488 496. perospirina 143, 241 perm de Parier 3"1 prinavarage na. . 3 . 40, 576 profisante 44 placas are flutoes. Prime are torde beta polisomijografia 420, 431. Ports a 1a, 69, 10 putenciación a largo plazo, 151 potenciar de acción, 67 1 prazocia 370 predemencia AD 500-2 pregabalina, 352, 366, 395, 426. pre is apartied 567 16. hipolari vidad norausenétyica, 172 neurobullogia de, 165.9 pression pressieva confinua en las vias tental atomias 44.5 primeros mensare os. 111 prisiones, 46. 256 propagaçion de senujes. 74 proteons or 14 printema precursora de amiloide (PPA)

497.8 or deems tall, 488, 494, 502, 503 proteinus frampa. 3 provecciones de monoamina, 279 Prueba de latencia múltiple del sueño, 431 proude n-back, 449, 451. pruebas geneticas, 32 + 5 psycosis de la enfermedad de Parkinson, 78, 193, 136, 139, 157, 524

pricosis depresiva, 78, 157 psicosis desorganizada/excitada, 78 percusis paramoica. 78 principalis relacionadas con el humor, 15. psycosty, 77, 158, Wase también exquirentrepus carmabis v. 563 demencia, 13s, 13s, 157, 921-3. demencia, prevalencia en. 521 deptencia, fratamiento de, 523-7 de more grant Enfermedad de Parlemon, Visipancosas de la enterenguad de Park N hipotesis de hiperfunción de serotonina de 131 41 hapotesis de la dopamina de, 79-95, 110 H. 14 hipótesis de serotonina de. 111-41 hipótesis del glutamato, 95-114 otros trastornos precóticos, 156-8 pantnoide, 78 relacionada con el hitator. 157 sintomas de, 77 8 spilling as princip transfer of the 1 Latan tento la macologico Nesse farmaces dirigides a les receptores de serotonina, férmacos dengidos a los receptores de dopartina D, ylas de menestratismisión, 79 psicoterapia asistida con ketamina, 574 psicoterapia asistida por alucinògenos. 355-8, 370 psicoterapia asistida por disociación, 574 psicoteropia asistida, experiencia patendélica, 568 рисоветаріа asistida con ketamina, 5-4 asistida con Sci MA 1974. asistida con pathic bina, 574 asistida por alue nogenos. 155 B, 376 asistida por divocación 5/4 terapia cognitivo-conductual, 374. 377 576 trastornos de anstedad, 359

psilacibina, 358, 376, 568, 569 esilocina, 568 puntuación de riesgo poligénico, 150

quejas subjetivas de memoria, 487, 488 queliopina, 219, 220, 227-32, 326, 343 quimioterapia, efectos secundarios, 309 quantding, 353-4, 534, 536

radafaxina, 304 ramelteon, 439 rasagilina, 338 recaida, 57 t. en la depresión, 284, 286 perephotes AMPA 0 194, 330, 331 receptores de aopare na ch lármacos dirigidos a 204 41

receptores de dopamina D. Veiue también fármacos dieigidos a los ecceptores de dopamina D. pre y postsinipticos, 228 receptures de dopunina D., 343-5 farmacus dirigidus 4, 210, 240, 241 receptores de dopumino, #1-5 receptores de giutamato ionotrópicos, 54 receptores de glutamata metabolrópicou, 100, 101 receptores de glutamato NMDA, 97-101, 104 htpofunction, 111, 114 histamina en, 406 receptores de glutamato, 99-105 sonotropicos, 54 metabolnipicus, 100, 103 NMDA Vause NMDA receptores de ghitamato teceptores de histamina, 406 receptores de kainato, 101, 104 receptores de melatonira, 306 receptures de noradrenalina, 254-6, 258 receptures de orenina, 407 receptores de serotonina. Véase también fármacos dirigidos a los receptores de serotonina 599T₁₄, 116, 118, 121, 296-9, 317 5HT_{re}, 125, 318 5HT_{cont} 118, 119, 318 5HT_{cont} 125 5HT_{pa}, hiperactividad/ desequilibrio. 113-41 SHT_{se} regulación de la liberación de dopamina, IA4-8 SHT_, 117, 119 SHT_e, 125, 293-4 SHT_e, 125-9, 309-13, 318 SHT_a, 130 5HT_a, 130-3, 318-24 resumen, 114 receptores de tirosina quinasas, 48 receptores doparminérgicos postalnápticos, 8) receptores dopaminéraicos presunipticus, 81, 82 receptores GABA, 258-64 GABA,, 321, 366, 421-3 GABA, insensible a las benzodiacepinas, 263-4 GARA, sensible a las benzodia epinas, 259-62 Subtipos de receptores GABA, 258-61 receptores GABA, insensibles a las benzodiazepinas, 263-s receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas, 259-62 receptores ligados a la proteina G, 36-45, 50 agonistas inversos, 42, 44-5

agoniulas parciašes, 41, 43-4

agonistas, 37-411 antegorosus, 41-3 espectro de agonotas, 37, 45, 45 estructors y función, 36 no agonista, 37 receptores mu aploides, 390, 556 receptores muscarinicos, 506-7 receptores monthness, 506, 507-9, 548 rocidiva en la depresión, 284 гесопрениа, 542, 544 reconsolidación, 374, 375, 376, 574 recuerdos traumáticos, 356, 166, 375, red de neurotransmisores de la dopamina, 79-91 via mesolimbica, 89, 542-3 via nigrocuriada, 87-9 via talámica, 85 via tuberoinfundibular, 85 vias clásicas y regiones cerebrales dave, 84 red de neurotransmisores del glutamato, 96-106 red de serotonina, 113-33 construir, 119-21 reducción del afecto positivo, 280, 306 remisión en la depresión, 284, 286 reserpina, 174 resistencia a la insulina, 197, 198, 200 resonancia magnética, 491 respuesta al tratamiento, 155 respuesta de lucho o lando, 359, 364 respuesto en la depresión, 384 respuestes condicionadas, 539 ceteuro psicomotor, 76 riesgo cardiometabólico, 196, 224 riluzol, 352 risperidona, 222, 234, 235 rilmos circadianos, 307, 308 ajuste de, 279

rivistiginina, 510-16 roluperidona, 235, 241 safinamida, 338 SAGE-217, 322 sales de baño, 546 salivación, excesiva, 224 samidorfán, 201 sarpullidos, 352 sedación, 197, 202 segundo mensajem a la fosfoproteina mensajera, 13-15 a las cascadas de fosfoproteinas, 15-18 formación, 11-14 selegilina, 337, 338 sensibilización central segmentaria, 384 sensibilización central saprasegmental 384, 390 sensibilización central, 195 senal reguladora de retroalimentación

ocgativa, 255

SEP-J63656, 242 perina, aintexis, 97-9 scrotonina, 5, 113 ansiedad y, 368-70 proyectiones, 279 psicosis reincionadas con la demencia. 524-7 red neuronal, 721 síntesa y terminación de la acción. 114-15 sertindol, 232, 240 sertralina, 294, 328 setipillina, 309 signo vital psiquiátrico, 381, 399, 401 signos vitales, 381, 399, 401 silénciamiento de genes, 24, 25 5 паркія аколохініств. 1, 3 sinapais axodendriticas, 1, 3 sinopais axosomáticas, 1, 3 ginapsis, 1, 3 ampliada, 5 smaptogenesis, 151, 154 sindrome amotivacional, 563 sindrome de abstinencia, 46, 560 sindrome de deficiencia de dopamina. sindrome de déficit Inducido por neurulépticus, 162 sindrome de Stevens Johnson, 352 sindrome hiperglicémico hiperosmolar. 199, 200 sindrome neuroléptico maligno, 169 sindromes de dolor neuropático, 380 sintomas afectivos, 95 pesitivo y negativo, 278, 280, 306 esquizofrenta, 145 sintomas cognitivos, esquizofrenia, 95, 144, 157 sintomas extrapiramidales, 166 sintomas negativos prodrimicos, 143 sintomas negativos secundarios, 162-3sintomas negotivos, 95, 142-4, 156 secundarios, 162-3 sintomas positivos, 90, 141, 156 psicosis, 92-3 sistema CREB, 15 sistema dopaminergico fásico, 455 Sistemas ligados a la proteina G, 21, 12, sistemas ligados a las hormonas, 11, 12 sistemus ligados a las nourotrofinas, 11, sistemas ligados a los canales iónicos, 11, 12 selio activo, 45, 46 sodio potasto ATPasa (bomba de sodio). 32, 33 soldanifetol, 444 Solución Ricitos de Oro, 43, 60, 191,

227, 428

золь, 2

Somnoleogia diurna excesiva. Vivise hipersomnia somnolencia, 430-4 subunidades beta, 68 sueño no REM, 413, 414 suetto REM, 413, 414, 435 neurobiningia del 402-15 propósito de, 414-15 REM y no REM, 413, 414, 435 suicidio, 145, 156 pacientes con características mixtos, 251 pacientes deprimidas, 251 prevención, 346 tratamiento con clozapina, 223 tulpirida, 202, 205 supersentbilidad, (70, 17) sustancia controlada, 447 sustrates, 45, 46 suvorenante, 425 tatimelteen, 439 TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), 34, 449, 485, 539 comorbilidades, 466, 480 peurodesarrollo, 463-5 sintomas de oposición, 484 sintoman y circuitos, 449-53 statonización del cortex prefrontal, 424-63 tratamientos, estimulantes, 467-79 tratamientos, faturo, 484 tratamientos, inhihidores de la TNE. 480-4 tratamientos, síntomas y, 466-7 teoría dopaminérgica de la adicción, 542-3 TEP beta-amiloide, 499, 501 FDG PET, 490, 492, 502 TEPT. Véase trostorno de estrés postraumitics (TEPT) terapia asistida con medicamentos, 361 terapia cognitivo-conductual, 374, 377, 576 terapia de esposición, 374, 378, 574, 576, 577 terapia de luz brillante, 438, 440, 444 test de Stroop, 450, 451 tetrabenazina, 175-6 tetrahabrocannabinol (THC), 563, 565. 567 Dramtina, 338 tirrudes, 333 tirosina hidroxilasa, 253 tirosina, 80, 252 topiramato, 201, 352, 556, 575 tracto espunotalamico, 180

transcripción primaria, 26 transducción, 381 Ivansportador TDA, Vitese sransportadores de dopamusa-(TDA) transportador de antinoácidos excitatorios, 96, 99 Transportador de GABA (GAT), 34, 258 tennsportador venicular de glutamato, 99 fransportador TVMA2, 31, 81, 254 transportadores de dopumina (TAD). 31, 80 inhibición, 294, 333 tratamiento del TDAH, 473-9 transportadores de glicina, 34 transportadores de glutorouto, 34 transportationes de la membrana plasmática, 30 transportadores de monoamina, 30. 31-4, 208 depresión unipolar, 285-8 Transportadores de TNE. Vésse transportudores de noradrenalina (NAT) transportadores de noradrenalina (NAT) 31, 254 transportadores de serotomasa (TSER), 31, 33inhibición de, 289, 296, 317, 318-24 transportadores específicos de aminoácidos neutros (SNAT), 96 transportadines vesiculares, 31, 32, 35 transportadores, 29 35, 50 clasificación y estructura, 29-31 familia de genes SLC1, 31 histamina y neuropeptidos, 35 monoamina, 30, 31-4, 208 vesicular, 32, 35 trastorno bipolar anticonvulsivos con eficacia demostrada, 347-51 anticonvulsivos de eficacia incierta, 352-3 hipolar I, 247 bipolar II, 244, 247 tratamiento farmacológico, 338-58 tratamientos combinados, 353 trastorno de ansiedad generalizada,

352.3
bipolar I, 247
bipolar II, 244, 247
tratamiento farmacológico, 338-58
tratamientos combinados, 353
trastorno de ansiedad generalizada, 361, 377
trastorno de ansiedad social, 362, 372, 377
trastorno de entrés postroumático (TEPT), 360, 362
condicionamiento del miedo, 372
tratamientos para, 377, 568, 574
trastorno de la fase avantada del sueño, 435, 437
trastorno de la fase de sueño retardado, 435, 437

trastorno de pánico, 361, 372, 377

trasturno de sueno vigilia no 24 horas. 437, 438 trastorno del trabajo por turnos, 435. 436, 444 trastoran depresivo mayor, 246, 252 sintumus centrales, 360 trastorno de ansiedad y, 360-2 trastorno esquizoafectivo, 249 (DOT) ovislognos obsestvo compulsivo (TOC) 295, 360, 576-7 trastorno por atracones, 575 trastarno por uso de opioldes, 355 trastornos afectivas, 244 trastornos alimentarios, 293, 575 trastornos centrales de la hipersonmolencia, 432 trastornes de anxiedad, 196, 378 comorbilidad, 360 definición, 360 depresión utayos y, 560-2 hiperactiv dad noradrenérgica en, 370-2 IMAO, 336 psicolerapia, 359 serotopana y, 368-70 sintumas principales, 360 superposición de suitomis diferentes. 362-3 TDAH y, 468 trastornos del dolor y, 367 tratamiento de, 377-8, 421 trastornos del control de los impuisos, 577-8 trastornos del humor, 244, 282, Venie también mania, depresión. características míxtas de, 248, 251-2 descripción de, 244-52 futuros tratamientos para, 353-8 neurobiologia de, 232-76 síntemas y circuitos en, 277-82 trantornos del dolor y, 387 tratamientos busados en los sintomas. 279-83 trastornos del ritmo corcadiano, 430, 435-8 depression, 271-5 trastornos impulsivo-compulsivos, 539 utracones, 575 neurocircuito de, 539-43 tratamientos circadianos, 438-40 Irazodona, \$35 triptofano, 114

unión de sigma-1, 294, 295

valbenazina, 177
valpruato sódico, 347-50
vareniclma, 551, 552, 573
variante conductual DFT, 494
VEGF (factor de crecamiento endotelial
vascular endotelial vascular), 329

tractos espinobilhares, 380

tradozona, 311-15, 424-5

traulicipromina, 337

velocidad de procesamiento, 317
ventafazina, 299, 302
via cortico-talântica del glutamato, 105
via de la recompenta, 572
via del glutamato hipocampoaccumbens, 104
via del glutamato tálanto-cortical, 104
via del glutamato tálanto-cortical, 104
via directa (adelante) de la dopamina,
89, 90
via dopaminérgica indirecta (de parada),
89, 90
via dopaminérgica mesocortical, 95

via dopaminérgien mesolimbien, 89, 542-3 via dopaminérgien atgroestriada, 87-9 via dopaminérgien talámien, 85 via depuramergica tuberoinfunctibular, 85
vio espinal descendente de la
meradrenation, 390, 392
via nociceptiva, 381
a la mèdula espinal, 381-2
de la mèdula espinal al cerebro, 382-4
via seroioninergica espinal descendente,
390, 394
VIAT (transportadores ventrulares
inhibidores de aminoácidos), 255
vias colinergicas, 509
vias de glutamato cortico-cortical, 205
vias de glutamato cortico-cortical, 105
vias de glutamato cortico-cortical, 105
vias de glutamato cortico-cortical, 104

vigilia, ocurobiología de, 402-15

vilazodena, 296-9

viioxazina, 485
violencia impulstra, 147, 577
violencia psicopática, 146, 577
violencia psicótica, 146, 577
violencia, 145-7, 575, 577-8
VMAT1, 174
VMAT1 (transportadores vest mines de mononamina), 35
vorthixettina, 311, 315-20, 535

riproxidona, 224, 236 zolpidem, 423 zopiclona, 423 zotepina, 221, 233

sanomelina, 242

Desde 1996, estudiantes y profesionales de la salud mental de todo el mundo han recurrido a la Psicolarmacología esencial de Stahl como la fuente de información más legible sobre los fundamentos de la psicofarmacología, la enfermedad y los mecanismos de los fármacos. Veinticinco años después, la quinta edición de este bestseller da continuidad al orgulloso legado del Dr. Stahl.

La quinta edición del libro de texto esencial de psicofarmacologia del Dr. Staht, establecido desde hace tiempo como la fuente preeminente en su campo, ya está aqui. Con su uso de iconos y figuras que forman el «tenguaje visual» único del Dr. Staht, esta obra es la fuente de información más legible sobre los mecanismos de las enfermedades y los fármacos para todos los estudiantes y profesionales de la salud mental que buscan comprender y utilizar la terapéutica actual, y anticipar el futuro de nuevos medicamentos.

Todos los aspectos del libro han sido actualizados, con la claridad explicativa que solo el Dr. Stahl puede aportar. La nueva edición incluye más de 500 figuras nuevas o actualizadas, un esquema de color intuitivo, 14 nuevos usos para fármacos antiguos y 18 fármacos totalmente nuevos; se incluye también la psicosis de la enfermedad de Parkinson, los sintomas conductuales de la demencia y los rasgos mixtos en los episodios depresivos mayores, así como información ampliada sobre los usos médicos del cannabis y la psicoterapia asistida por alucinógenos.

«Esta quinta edicion no es una simple reelaboracion de las ediciones anteriores, sino una vision totalmente nueva. Represente un modelo para la forma en que deberíamos cubrir otras áreas de la neurociencia.»

Ellen Frank, PhD, Prolesora emérita distinguida de Psiquiatría, Universidad de Pittsburgh Escuela de Medicina de Pittsburgh.

«El Dr. Stahl ha destilado los últimos avances en neurociencia para renovar completamente esta edicón. El talento del Dr. Stahl consiste en hacer que las ideas complejas sean fáciles de entender. No es una hazaña pequeña. Lo hace con explicaciones concisas, diagramas claros y analogias remarcables.»

Profesor Oliver Howes, MRCPsych, PhD, DM, Profesor de Psiquiatria Molecular, King's College e Imperial College de Londres.

"Psicofarmacología esencial de Stahl, 5," edicion, es una obra maestra de impecable erudición y del arte de la educación. La firma del Dr. Stahl es la tremenda extensión de conocimientos de este libro que proporciona no solo la ciencia, sino también la claridad en la comprensión de conceptos complejos de la psicofarmacología psiquiátrica. El Dr. Stahl ha demostrado una vaz mas que es un "educador popular"."

Roger S. McIntyre, MD, FRCPC, Profesor de Psiquiatria y Farmacología, Universidad de Toronto, Canadá. Jefe de la Unidad de Psicolarmacología de los Trastornos del Humor y presidente y director ejecutivo de la Brain and Cognition Discovery Foundation (BCDF), Toronto, Canadá. «La edición actual es aún más notable que sus predecesoras por su capacidad de proporcionar información útil y, de hecho, esencial para los distintos niveles de experiencia. Es notable que algo tan legible y accesible a un nivel muy básico pueda seguir siendo increiblemente informativo incluso para los psicofarmacólogos más experimentados.»

Richard J. Porter, Profesor de Psiquiatria, Jefe del Departamento de Medicina Psicológica y Director de la Unidad de Investigación Clínica de Salud Mental Universidad de Otago.

«Psicofarmacología esencial de Stahl, 5. edicion, es realmente el libro de texto de referencia sobre la farmacología de las sustancias psicotrópicas.»

Dr. Richard C. Shelton, Profesor Charles Byron, Irlanda, Director del Centro de Depresión y Suicidio de la UAB, Departamento de Psiquiatria y Neurología de la Conducta. Director de Investigación, Campus Médico Regional de Huntsville de la UAB, Facultad de Medicina Universidad de Alabama en Birmingham.

